

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° 443

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BARÉ

Né à Toulon, le 16 juillet 1904
Ancien Externe des Hôpitaux de Paris
Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire
Section « Troupes Coloniales »

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE
DU BÉRIBÉRI

ÉTUDE CRITIQUE

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie} ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40152015_0062

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean BARÉ

Né à Toulon, le 16 juillet 1904

Ancien Externe des Hôpitaux de Paris

Ancien Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Section « Troupes Coloniales »

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DU BÉRIBÉRI

ÉTUDE CRITIQUE

Président : M. L. TANON, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^e ÉDITEURS

15, RUE RACINE, 15

1929

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	{ CARNOT. BEZANÇON. ACHARD. M. LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	{ DELBET. HARTMANN LEJARS. GOSSET.
Clinique ophtalmologique	
Clinique urologique	
Clinique d'accouchements	
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeurs sans chaire	{ BRANCA. MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BLAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 AUBERTIN. . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.). Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE. Chimie biologique.
 BROCC . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT . . Pathologie chirurgicale.
 CATHALA . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 De GAUDART d'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 DOGNON. . . Physique.
 DONZÉOT . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE . . . Obstétrique.
 FEY Urologie.
 GARNIER . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . Bactériologie.
 GATELLIER . Pathologie chirurgicale
 GIRQUD . . . Histologie.
 HARVIER. . . Pathologie médicale.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUTINEL. . . Pathologie médicale.
 JOANNON. . . Hygiène.
 JOYEUX . . . Parasitologie.

MM.

LABBÉ (Henri) Chimie biologique.
 LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE. . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX . . . Anatomie pathologique.
 LEVEUF . . . Pathologie chirurgicale.
 LIAN. . . . Pathologie médicale.
 MERCIER (F.) Pharmacologie.
 MONDOR. . . Pathologie chirurgicale
 MOREAU. . . Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. . . . Pathologie chirurgicale.
 MULON. . . . Histologie.
 OBERLING. . Anatomie pathologique
 OLIVIER. . . Anatomie.
 PIÉDELIÈVRE Médecine légale.
 PORTES . . . Obstétrique.
 QUÉNU. . . . Pathologie chirurgicale.
 RICHTER. . . Physiologie.
 SÉZARY . . . Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique
 VELTER. . . . Ophtalmologie.
 VERNE. . . . Histologie.
 VIGNES. . . . Obstétrique.

III.—AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. Pharmacologie.
 GUÉNIOT. Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. . Parasitologie.
 RETTERER. . . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

V. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEX

A TITRE PERMANENT

MM.

ALGLAVE. . . Clinique chirurgicale.
AUVRAY. . . Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . . Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LAVASTINE.. Clinique médicale.
LE LORIER . . Clinique obstétricale.

MM.

LÉRI Clinique médicale.
MOCQUOT . . Clinique chirurgicale.
PROUST. . . . Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ. . . Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

FREY. Stomatologie.
CHAILLEY-BERT Education physique.
LEDOUX-LEBARD Radiologie clinique.
WEILL-HALLÉ. Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1789, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A qui je dois tant.

A MA MÈRE

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL L'HERMINIER

Directeur de l'Ecole d'Application du Service de Santé

des Troupes Coloniales.

Officier de la Légion d'honneur

Hommage de filiale et profonde affection.

A MES AMIS

A MON MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE.

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine
Chevalier de la Légion d'honneur

*Qui a été l'inspirateur du sujet
de cette thèse et qui a bien voulu
me faire l'honneur de la présider.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR P. NOËL BERNARD

Directeur des Instituts Pasteur d'Indochine.

Officier de la Légion d'honneur

*En remerciement des précieux
conseils qu'il m'a prodigués et qui
m'ont été si utiles pour l'élabora-
tion de ce travail.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

- M. LE PROFESSEUR VAQUEZ (La Pitié, 1925).
M. LE PROFESSEUR DUVAL (Vaugirard, 1926).
M. LE PROFESSEUR AGRÉGÉ AUBERTIN (La Pitié, 1926).
M. LE PROFESSEUR LEREBoullet (Enfants-Malades, 1927).
M. LE PROFESSEUR GUILLAIN (Salpêtrière, 1927).

Externe

- M. LE DOCTEUR HAUTANT (Tenon, 1928).
M. LE DOCTEUR CATHALA (Saint-Louis, 1928).
M. LE DOCTEUR FAROY (Andral, 1929).

A MES MAITRES DU VAL-DE-GRACE

Étiologie et Pathogénie du Béribéri

INTRODUCTION

Le Béribéri est une maladie qui frappe de préférence les habitants des pays où le riz est l'élément fondamental de l'alimentation.

Il existe en Chine depuis des temps immémoriaux ; des documents qui portent la date de 2.697 avant J. C. en relatent les terribles effets.

Les ravages qu'il a pu causer au cours des siècles doivent en effet être considérables, si l'on envisage qu'au cours de la Guerre russo-japonaise, le dixième de l'effectif japonais a été mis hors de combat par le Béribéri. Les migrations des peuples, qui s'accélérent chaque jour davantage, font craindre une diffusion du mal à travers les pays tropicaux.

La main-d'œuvre y est déjà déficitaire et, subissant ce nouveau fléau, elle risque de se raréfier au point que toute entreprise coloniale deviendra vaine dans ces contrées où l'Européen ne peut pas et ne doit pas travailler lui-même.

Aussi tous ceux, qui se sont trouvés en présence du Béribéri, se sont-ils efforcés d'en rechercher la cause pour le combattre plus efficacement. Les dif-

ficultés, rencontrées pour atteindre cette connaissance, se manifestent, non seulement dans la diversité des hypothèses conçues par les auteurs, mais aussi, par ce fait, qu'une théorie émise puis abandonnée, de nouveau reprise pour disparaître encore, est soutenue dans le même temps qu'une théorie tout à fait différente qui réunit cependant de nombreux adeptes.

Ainsi, l'étiologie du Béribéri conserve une imprécision scientifique qu'une découverte, peut-être prochaine, transformera en vérité évidente.

Il nous a semblé intéressant, même utile, d'exposer dans cette thèse, sans remonter au delà du XIX^e siècle, les différentes théories envisagées par les auteurs pour expliquer le Béribéri, avant la découverte des vitaminés, après cette découverte et, de donner, enfin, les résultats des recherches de M. Noël BERNARD, qui remettent en question la cause du Béribéri et viennent battre en brèche l'avitaminose B, que la presque totalité des auteurs regarde comme l'élément déterminant primaire de la maladie.

CHAPITRE PREMIER

DÉFINITIONS

Les définitions que les auteurs ont données du Béribéri sont nombreuses et diverses.

CORRE (1897). « C'est une maladie caractérisée, « sous le rapport symptomatique par la faiblesse, « l'engourdissement et la raideur de extrémités « inférieures, par certains troubles de la sensibilité, « par de la gêne respiratoire, souvent aussi par de « l'œdème ou une bouffissure généralisée, maladie « à début brusque ou insidieux, à marche rapide ou « lente, sujette à récidives et à rechutes ; sous « le rapport anatomique, par l'atteinte superficielle « ou profonde du système nerveux spinal et particu- « lièrement de l'appareil vaso-moteur avec ou sans « modifications appréciables des éléments globu- « laires du sang ; sous le rapport étiologique, par « l'endémicité dans certaines régions pour la plupart « comprises entre les tropiques, par la tendance à « l'extensivité, le développement fréquemment épi- « démique, par une prédilection particulière pour « les races colorées, *par un ensemble de conditions « communes à diverses maladies infectieuses* : impré- « gnation d'un substratum tellurique ou nautique

« par la matière organique provenant d'aggloméra-
« tions humaines, en état de souffrance physique ou
« morale, humidité, chaleur élevée, stagnation
« atmosphérique dans le milieu, brusques écarts de
« température rendus plus sensibles par une
« hygiène défectueuse marquant souvent l'éclat
« des manifestations, par la rupture soudaine des
« obstacles physiologiques à la réceptivité mor-
« bide. »

MANSON (1901) — « Le Bériberi est une forme
« spécifique de polynévrite périphérique se produi-
« sant endémiquement ou sous forme d'épidémie
« dans la plupart des climats tropicaux et aussi sous
« certaines conditions artificielles dans les pays plus
« tempérés. »

SCHEUBE (1903) — « C'est une maladie sévissant à
« l'état endémique et épidémique notamment dans
« les différents pays tropicaux et sous-tropicaux de
« l'Asie, l'Afrique, l'Amérique et de l'Australie, dont
« les symptômes capitaux consistent en des troubles
« du mouvement et de la sensibilité, de l'hydropisie
« et une affection cardiaque et sont provoqués par
« une inflammation dégénérative de multiples nerfs
« périphériques. »

JEANSELME (1907) — « Le Bériberi est une polyné-
« vrite *infectieuse* ou toxique, grave et souvent mor-
« telle qui règne à l'état endémo-épidémique dans
« plusieurs régions chaudes et tempérées du
« globe. »

HÉBRARD (1911) — « Maladie endémique à poussées

« épidémiques, *de nature très probablement infectieu-*
« *se* et d'origine habituellement alimentaire, carac-
« térisée dans sa forme aiguë par des troubles intes-
« tinaux, des œdèmes, des épanchements séreux, des
« troubles cardiaques et pulmonaires, des symptômes
« *tardifs* de dégénérescence nerveuse. Dans la forme
« chronique, les lésions de polynévrite dominent la
« scène. Les signes d'hydropisie et de polynévrite
« existent concurremment et donnent à la maladie
« sa physionomie spéciale et complète. »

LE DANTEC — « Le Bériberi est une maladie *d'origine*
« *alimentaire* caractérisée au point de vue anatomi-
« que par l'existence de polynévrites périphériques ;
« au point de vue clinique, par des troubles de la
« sensibilité, de la motricité, de la trophicité. »

VEDDER — « Maladie aiguë ou chronique, caracté-
« risée par des modifications du système nerveux et
« particulièrement par une polynévrite périphérique
« avec tendance particulière à l'atteinte des nerfs
« des membres, des pneumogastriques et des phré-
« niques. Ordinairement, le tableau clinique de la
« névrite périphérique se combine à des degrés
« variables à des troubles cardiaques, à de l'œdème,
« à des effusions séreuses et à des troubles gastro-
« intestinaux. On rencontre exceptionnellement des
« cas où la dilatation cardiaque et la mort subite sont
« les premiers symptômes observés. C'est une mala-
« die résultant d'un trouble du métabolisme et qui,
« habituellement, se voit seulement chez les per-
« sonnes qui font du riz l'élément principal du

« régime et elle est directement provoquée par la
« *carence de certaine vitamines* dans la nourriture. »

CASTELLANI (1919) — « Le Bériberi est une maladie
« aiguë ou chronique, endémique ou épidémique
« *de cause inconnue*, qui est caractérisée par la
« dégénérescence de nombreux nerfs périphériques,
« spécialement du vague, des phréniques et de ceux
« des membres, associée à des troubles gastro-intes-
« tinaux et à de l'œdème. »

MOURIQUAND (1922) — « Le Bériberi est une affec-
« tion qui prédomine en Extrême-Orient (Indochine,
« Japon, Philippines) cliniquement caractérisée soit
« par un syndrome polynévritique soit par un syn-
« drome œdémateux généralement associé à des
« troubles cardio-vasculaires. Il s'observe de préfé-
« rence chez les sujets qui font du riz décortiqué
« surtout leur alimentation exclusive ou prédomi-
« nante mais il a été signalé chez *des sujets non con-*
« *sommateurs de riz.* »

« Son origine alimentaire est probable ; il apparaît
« de plus en plus comme une *maladie par carence*
« bien que son origine infectieuse ou toxique soit
« encore invoquée par certains auteurs. Le Bériberi
« clinique peut être *approximativement* reproduit
« par l'expérimentation. »

SHIMAZONO (1907) qui représente l'opinion des
auteurs japonais modernes écrit que « le Bériberi
« est une maladie qui sévit surtout dans les pays
« où le riz poli constitue la partie principale de
« l'alimentation. Elle frappe les hommes dont

« *l'alimentation ordinaire est insuffisante en vitamine B* ; elle guérit lorsqu'on donne une quantité suffisante de vitamine B et son développement est empêché, soit par un régime plus riche en vitamine B, soit par l'addition d'une préparation spéciale contenant la vitamine B. »

C'est en 1911 que FUNK a publié ses remarquables travaux sur les vitamines.

Avant cette découverte, les définitions du Béri-béri, comme on le constate, consistent surtout dans une énumération des symptômes. Bien peu d'entre elles indiquent la nature étiologique de l'affection.

CORRE reconnaît cependant qu'elle remplit les conditions communes à diverses maladies infectieuses et HÉBRARD, estime que « c'est une maladie de nature très probablement infectieuse. »

Il est remarquable, en outre, que les auteurs, à l'exception d'HÉBRARD, de VEDDER, de SCHEUBE et de JEANSELME n'aient pas mentionné dans leur définition les troubles gastro-intestinaux et n'aient signalé, surtout, que des troubles nerveux et circulatoires.

Cette omission est imputable, très probablement, à la difficulté d'observer le Béri-béri à son début, et, certainement, à la différence d'intensité entre les troubles nerveux et les troubles gastro-intestinaux qui les précèdent. Cette différence est, en effet, telle que les troubles nerveux ont seuls été retenus et c'est ce qui explique la facilité avec laquelle

beaucoup d'auteurs se sont ralliés à la théorie de l'avitaminose qui, expérimentalement, ne reproduit qu'une polynévrite. Seul, parmi eux, CASTELLANI n'admet pas l'avitaminose comme la cause du Béri-béri, qu'il tient pour inconnue.

Tout récemment, Noël BERNARD a fait la découverte d'un microbe qu'il a inoculé à un porcelet et a constitué chez cet animal un véritable Béri-béri expérimental.

Les expériences qu'il a faites lui permettent d'affirmer que « la maladie du porcelet, véritable « Béri-béri expérimental, est une toxi-infection, « dont le point de départ se trouve dans l'altération « des fonctions gastro-intestinales, sous l'influence « d'une alimentation, caractérisée par un excès de « riz ou, dans un sens plus général, de glucides « par rapport aux autres aliments ».

« Le riz sélectionne un germe infectieux, sapro-
« phyte du tube digestif où il se multiplie, et
« donne, en anaérobiose, une toxine qui est la cause
« des lésions constatées et des troubles qui en
« résultent. L'évolution de la maladie comporte un
« embarras gastrique fébrile initial, de la gastro-
« duodénite, des troubles cardio-rénaux des
« œdèmes et un syndrome *polynévritique plus*
« *tardif*. L'éclosion des symptômes généraux est
« sous la dépendance de causes occasionnelles mul-
« tiples, qui rendent possible la fixation de la toxine
« sur divers organes. D'où il résulte que la maladie
« peut revêtir des aspects variables, depuis le

« simple embarras gastrique, sans aucune séquelle,
« jusqu'aux formes fruste, subaiguë, chronique ou
« aiguë, dues, malgré leur diversité apparente, à
« une cause déterminante unique de nature infec-
« tieuse .»

Cette définition de la maladie expérimentale répond exactement à la conception de l'étiologie du Béri-béri humain.

Elle reproduit, dans ses données essentielles, les définitions citées plus haut d'HÉBRARD et de JEAN-SELME, qui résumaient, vers 1910, l'opinion du plus grand nombre de cliniciens.

C'est un nouveau chapitre de l'histoire du Béri-béri qui s'ouvre. Une nouvelle discussion va s'engager qui peut aboutir à la connaissance de la cause exacte de cette affection et, par suite, permettre d'en déduire les mesures prophylactiques et curatives qui pourront peut-être faire que le Béri-béri ne sera plus qu'un mauvais souvenir pour les peuples consommateurs du riz.

CHAPITRE II

ASPECT CLINIQUE DU BÉRIBÉRI

La polynévrite est, pour un grand nombre d'auteurs, le signe essentiel du Béri-béri humain. En réalité, ce symptôme constant dans les cas de Béri-béri à évolution complète représente le stade de l'affection qui retient le plus fortement l'attention de nombreux observateurs mais il ne doit pas rejeter dans l'ombre l'ensemble des autres symptômes. Ceux-ci traduisent, en effet, des lésions organiques de la plus haute importance. Le Béri-béri humain est une maladie extrêmement polymorphe dont la durée, très variable, peut s'étendre de quelques heures à plusieurs années. Ainsi s'explique, qu'autrefois, la maladie ait pu être observée d'une façon fragmentaire, à des stades divers de son évolution. En outre, la phase initiale du Béri-béri passait très souvent inaperçue, que le malade fût enlevé en quelques heures et par conséquent échappât à l'observation du médecin, ou, que le début très fruste, n'obligeât pas le béri-bérique à se faire hospitaliser. De sorte que le malade ne se plaçait sous la surveillance médicale que lorsque, atteint de paralysie, il était dans l'impossibilité de mener une vie normale et de subvenir à ses besoins.

De nos jours, les indigènes, appréciant de plus en plus la valeur professionnelle des médecins coloniaux, viennent plus fréquemment aux consultations, et, les cas aigus du Bériberi confirmé se présentent de plus en plus nombreux sous les yeux des médecins. Malgré ces circonstances favorables, presque tous les auteurs modernes, par le fait qu'ils considèrent le Bériberi humain comme étant, *à priori*, une maladie par carence du facteur B, conservent à la polynévrite, symptôme capital du Bériberi expérimental des animaux de laboratoire, le même caractère essentiel, quand il s'agit du Bériberi humain. Les formes chroniques, qui la réalisent avec netteté, retiennent seules leur attention. Les autres formes ne sont considérées que comme des complications secondaires ou, même, sont attribuées à des infections surajoutées et passent, de ce fait, au second plan.

La forme aiguë d'une maladie est la seule qui permette de fixer ses caractères essentiels. Pourquoi, si l'on veut caractériser le Bériberi adopterait-on une autre méthode ? Rien ne semble indiquer qu'il faille procéder autrement. Du reste, des auteurs, comme HÉBRARD (1911), SHIMAZONO (1927) ont bien montré qu'il fallait abandonner la classification un peu simpliste des deux Bériberis (sec et humide), et ils ont adopté celle qui est la seule envisagée pour presque toutes les maladies. Dans ces conditions, la forme paralytique ne semble plus devoir être considérée comme l'expression la plus caractéristique de l'affection.

De l'examen critique des descriptions données par les observateurs se dégage pour nous le tableau clinique suivant, sous une forme nécessairement schématique.

Voici deux indigènes qui entrent à l'hôpital, tous les deux pour embarras gastrique fébrile. Agés d'une vingtaine d'années, ils sont bien constitués, fortement musclés et ont toujours eu une nourriture abondante et variée. Ils se plaignent de lassitude, de courbature lombaire, de douleurs musculaires généralisées et d'insomnie. Leur *température* est aux environs de 38°5.

Ces deux malades, torturés par la douleur, prennent une attitude caractéristique : assis sur leurs lits, ils changent sans cesse de position, leurs ailes du nez battent, leurs yeux semblent jaillir hors des orbites, leurs regards traduisent une anxiété extrême. Mais tous deux conservent une lucidité entière et ont toujours conscience de ce qui se passe autour d'eux.

A l'examen de ces indigènes, on note un état saburral des voies digestives. La langue est épaisse, blanchâtre, étalée et conserve l'empreinte des dents. L'inappétence est absolue et la constipation opiniâtre.

Une sensation fort pénible de barre épigastrique, légère au début, mais devenue aiguë par la suite, étreint ces malades qui ne peuvent tolérer aucun aliment, même liquide. Leur ingestion est suivie de leur rejet immédiat, au milieu d'un flot de bile.

Le pouls, rapide, s'accélère au moindre effort et traduit l'instabilité et l'irritabilité du cœur. Les mouvements respiratoires sont accélérés. La dyspnée et les palpitations s'accroissent parfois jusqu'à provoquer de l'angoisse précordiale.

Le fonctionnement rénal est touché, il existe de l'oligurie. La quantité des urines oscille, chez l'un et chez l'autre malade, autour de 300 grammes par 24 heures. Le taux des chlorures est diminué chez l'un et nul chez l'autre. Les urines contiennent de l'albumine et une grande quantité de cylindres hyalins et granuleux. Ces phénomènes traduisent l'existence d'une néphrite aiguë parenchymateuse.

L'œdème est très peu marqué. A peine peut-on noter une légère bouffissure de la face et des paupières et de l'infiltration du derme, au niveau des malléoles.

On ne peut mettre en évidence de la *paralysie* ou de la *parésie*. Même le réflexe rotulien est exagéré.

Chez l'un, au bout de deux ou trois jours, le pouls, qui est toujours rapide, devient mou et de plus en plus faible. La dyspnée augmente, les extrémités et les lèvres se cyanosent et le malade meurt, peu après, en pleine crise d'asystolie.

L'autre, plus heureux, voit, au bout de quelques jours, sa température s'abaisser brusquement, sa dyspnée s'atténuer progressivement, son cœur se mettre à battre au rythme normal, ses fonctions rénales se rétablir, ses vomissements cesser.

Une sensation de bien-être fait suite et le malade

recommence à s'alimenter. Cependant, il accuse des sensations de fourmillements et de crampes dans les membres inférieurs. En voulant descendre du lit, il s'est effondré sur le sol, ses jambes s'étant refusées à le soutenir. *La polynévrite s'est établie au moment de la sédation des symptômes aigus.* Bien que le malade soit en voie de guérison, le pronostic reste réservé car il n'en subsiste pas moins la menace d'une crise nouvelle qui pourra l'emporter brusquement.

Ces deux indigènes représentent les types de Béri-béri qu'il est possible de déceler à l'hôpital ; le cas aigu et le cas chronique, ce dernier succédant *toujours* au premier. Entre ces deux cas, il y a place pour toutes les formes de Béri-béri, depuis le cas *suraigu* qui emporte le malade en quelques heures, jusqu'au cas de *paralysie chronique et définitive*, en passant par les cas *subaigus* (les plus fréquents), dont les débuts demeurent plus ou moins ignorés parce qu'ils n'entravent pas suffisamment l'activité du malade, et les cas *frustes* « qui sont pour le Béri-béri, « l'équivalent des formes ambulatoires, apyrétiques, anormales et méconnaissables de la fièvre « typhoïde. » (Noël BERNARD).

Pour achever de donner une idée exacte du Béri-béri, il nous semble utile d'attirer l'attention sur les points suivants :

1^o Les troubles gastriques sont constitués par une modification du chimisme gastrique, dans lequel l'acidité de fermentation (acides volatils : butyrique

et propionique) se substitue à l'acidité chlorhydrique. L'acide chlorhydrique libre tombe à zéro, alors que le chlore combiné diminue fortement. La constipation est de règle.

2° La néphrite aiguë parenchymateuse entraîne la présence d'albumine dans les urines. Cette albuminurie, très importante dans la forme aiguë, est légère et à peine décelable dans les cas de gravité moyenne. Il n'existe ni hématurie, ni pyurie, ni glycosurie.

3° L'œdème, qui existe, même discrètement, dans la forme dite sèche, est progressivement et rapidement envahissant dans la forme dite humide. Il peut rester localisé aux membres inférieurs ou aller jusqu'à l'anasarque, suivant la gravité de l'affection.

4° Au point de vue du sang, on constate que la rétention chlorurée, qui tient sous sa dépendance la formation des œdèmes, existe aussi bien dans la forme sèche que dans la forme humide. Elle disparaît lors de la crise de diurèse qui se produit au décours de la crise aiguë. *L'hypoglycémie, constante*, explique bien l'absence de glycosurie. Enfin, dans tous les cas, l'acidose est manifeste.

5° Le liquide céphalo-rachidien présente de l'hyperalbuminose et de l'hyperglycorrachie, cette dernière contrastant avec l'hypoglycémie sanguine.

6° Au point de vue nerveux, on observe un syndrome de polynévrite caractérisé par des troubles sensitifs, des troubles moteurs et des troubles réflexes.

Les troubles sensitifs consistent en sensations subjectives de fourmillements, de picotements, de crampes, etc., etc., objectivement, en nappes d'hypoesthésie correspondant aux territoires des nerfs atteints.

Les troubles moteurs sont représentés par des parésies ou des paralysies symétriques des membres inférieurs, pouvant remonter, dans les cas les plus sévères, jusqu'aux membres supérieurs. Lorsque les membres inférieurs sont atteints, le malade est dans l'impossibilité de se tenir debout, sa marche est incertaine ; il « steppe » ; son pied, en « varus équin », présente l'aspect nommé « patte béribérique ». La paralysie des muscles du larynx est fréquente et donne à la voix un timbre rauque, ou, même, entraîne de l'aphonie. Les muscles de la face, de la langue, du pharynx et de la vie de relation sont épargnés. Il n'y a pas de troubles sphinctériens. L'atrophie musculaire est constante.

Les troubles réflexes sont marqués par la disparition complète et précoce des réflexes musculaires, tendineux et cutanés.

Tels sont, rapidement décrits, les symptômes morbides qui caractérisent le Béribéri humain. La forme polynévritique est la plus connue et a été la plus étudiée. Elle sert aux partisans de l'identité de la polynévrite aviaire par carence du facteur B avec le Béribéri humain, à établir, par comparaison, que les symptômes nerveux, provoqués expérimentalement, et les troubles nerveux du Béribéri humain

reconnaissent une même origine. La forme aiguë de l'affection humaine a été étudiée surtout par les auteurs modernes et beaucoup des symptômes, que nous avons décrits, sont d'acquisition récente. Cette forme permet aux partisans de l'origine toxi-infectieuse de la maladie, de donner une base solide à leurs arguments, d'orienter leurs recherches expérimentales et de montrer la justesse de leur conception.

CHAPITRE III

LES DIFFÉRENTES ÉTIOLOGIES DU BÉRIBÉRI AVANT 1911

Avant 1911, aucune théorie unique, sur l'étiologie du Bériberi, n'est généralement admise par les auteurs, pendant une période assez longue.

Les théories les plus diverses sont énoncées dans le même temps ou se succèdent, pour être reprises ensuite.

Le Bériberi a été imputé à tous les genres de causes que l'on puisse concevoir : physiques, chimiques, alimentaires, microbiennes, parasitaires. Certains auteurs, comme Dürck, en 1905, pensent même que l'affection représente un groupe de maladies ayant chacune une cause spécifique. Pour Dürck, le Bériberi est, suivant le cas, ou une séquelle de paludisme ou de dysenterie, ou a pour origine une affection intestinale définie, ou peut encore résulter de l'absorption de produits toxiques de nature inorganique.

Ces hypothèses de Dürck, par leur diversité, leur nombre et leur imprécision, peut donner une idée de l'incertitude où l'on se trouve encore, en 1905, sur la cause exacte du Bériberi.

Avant cette date, cependant, toutes les théories ont déjà été établies et publiées et aucune d'elles ne s'est imposée.

Les causes physiques les plus anciennement admises sont les plus imprécises.

DAVY, en 1821, attribue le Béribéri à un « état insolite » de l'atmosphère et avoue que cette idée n'est qu'un voile destiné à masquer son ignorance de la vraie cause.

NEEB (1887) considère le Béribéri comme une affection spécifique due à des influences cosmotelluriques produisant un « miasme », absorbé par l'organisme et CORRE, la même année, accuse l'action combinée d'influences météorologiques et d'influences hygiéniques sur des organes sains ou malades, susceptibles d'engendrer une infection spécifique. Il est nettement hostile à la théorie parasitaire, puisqu'il écrit : « Les partisans « de la théorie parasitaire ne manqueront pas « l'occasion de placer quelques microbes... en dis-
« ponibilité provisoire », ce qui peut surprendre ; l'opinion qu'il exprime ressemble étrangement au « voile » de DAVY.

D'autres auteurs attribuent le Béribéri à des causes chimiques, soit qu'ils incriminent un poison, comme ELLIS (1903), un gaz indéterminé, venu du sol et pénétrant par les voies respiratoires, comme ANDERSON (1877), le gaz carbonique, comme ASHMED (1893), l'arsenic, comme Roos qui, à l'occasion d'un empoisonnement survenu en 1900 dans le Landcashire

à la suite d'une ingestion de bière arsenicale, fit un rapprochement entre cet accident et le Béribéri, parce qu'il avait trouvé de l'arsenic dans les cheveux de béribériques.

Beaucoup plus nombreux sont ceux qui ont cherché l'origine du Béribéri dans l'alimentation.

Pour VON KAPPEN (1863), cette affection n'est due qu'à une insuffisance quantitative de la ration. VAN LEENT (1867) et STENDIJK (1871) accusent l'uniformité, l'insuffisance et la mauvaise qualité du régime alimentaire. D'autres auteurs précisent les facteurs qui, manquant dans la ration, entraînent l'éclosion de l'affection. Pour BRÉMAUD (1889) et LAURENT (1889), c'est l'insuffisance de graisse, pour ROWEL (1880) et TAKAKI (1893), de protéines, pour SCHAUMANN (1912), de phosphore organique.

CHRISOSTEM soutient qu'il a guéri des béribériques en leur injectant de la cérébrosine ou mieux de la cholestérine et en conclut que le Béribéri dépend d'une déficience en cholestérine.

Certains aliments spéciaux sont incriminés tels que, le poisson salé qui, pour VAN OVERBECK de MEIJER (1864) et VAN SCHUTTE (1879), cause le Béribéri s'il entre d'une façon trop exclusive dans l'alimentation, ou une certaine espèce de poisson (Scombérîdés) qui, pour MIURA (1905), est le facteur essentiel de l'affection.

Mais, le Béribéri sévit surtout sur les populations qui font un usage important de riz, aussi, le nom-

bre des auteurs, qui incriminent cette denrée, est-il considérable.

La recherche de la cause du Bériberi dans le riz paraît, en effet, s'imposer à beaucoup d'esprits. ELLIS qui, en 1903, incrimine un poison, constate, en 1909, que le Bériberi apparaît lorsque le riz poli entre dans l'alimentation. Sans modifier son premier point de vue ne peut-il pas accuser le riz d'être le véhicule ou le producteur du poison ?

SAKAKI (1892) accuse le riz en mauvais état de conservation qui apparaît sur le marché à l'époque où se déclare la maladie.

VAN DIEREN et CLAIR (1897) estiment aussi que le riz dépouillé de son enveloppe et en mauvais état de conservation exerce sur l'organisme une action toxique comparable, pour VAN DIEREN, à celle de l'ergot de seigle dans l'ergotisme et analogue, pour CLAIR, au lathyrisme, bien qu'il écrive par ailleurs que la nature infectieuse et spécifique du Bériberi ne fasse aucun doute. YAMAGIVA, en 1889, avait déjà déclaré que le « kakké », ou Bériberi, était une intoxication causée par l'usage quotidien d'une certaine variété de riz.

Pour EIJKMAN (1897), la polynévrite est due à l'action d'un poison qui naît dans le tube digestif sous l'influence exercée par les microbes sur la fécule de riz. La pellicule du riz aurait la remarquable propriété de rendre ce poison inoffensif.

Pour MAURER et TRAUTLEIN (1903), précisant la nature du poison, le riz fermente dans l'intestin,

son amidon est transformé en sucre qui, sous l'action des bactéries intestinales, produit de l'acide oxalique. Celui-ci décalcifie l'organisme et provoque la dégénérescence des nerfs périphériques et du muscle cardiaque.

D'autres auteurs accusent le peu de valeur nutritive du riz, soit, comme le dit WERNICH (1878), qu'agissant par sa masse, il réduit le pouvoir d'assimilation des autres constituants de la nourriture, incapable qu'il est, en dépit de sa quantité, d'apporter par lui-même les substances nécessaires à la formation du sang, soit, comme l'assurent FRASER et STANTON (1907), qu'il provoque un trouble du métabolisme par sa déficience en substances préservatrices, qui se trouvent en quantité considérable dans son enveloppe, soit, enfin, comme l'affirme FLETCHER (1909), que le riz blanc provoque le Bériberi en créant une inanition due à la seule carence de sa valeur nutritive.

UCHERMANN (1904) est allé jusqu'à incriminer la viande.

Dans toutes ces théories, touchant un défaut de l'alimentation, émises avant 1911, seule la constatation faite par EIJKMAN, que le son du riz avait un pouvoir curateur, a été retenue et confirmée par FUNK ; elle a permis de formuler la théorie de l'avitaminose qui fera l'objet d'une étude spéciale.

La théorie alimentaire ne permet pas d'expliquer tous les cas de Bériberi. Quelle que soit l'autorité des défenseurs de cette théorie, la majorité des

auteurs de cette époque affirment que le Béribéri est une toxi-infection.

Dès 1883, de LACERDA trouve un bacille auquel il attribue une spécificité, sans arriver cependant à la prouver. En 1885, des recherches nouvelles sont entreprises par TAYLOR et OGATA qui, à leur tour, isolent un nouveau bacille qu'ils croient, aussi, spécifique. Dans la même année, Van EECKE accuse l'association d'un bacille et de trois cocci.

En 1888, PEKELHARING et WINCKLER isolent quatre espèces de cocci, comme MUSSO et MORELLI en 1893.

En 1895, bien que les recherches entreprises n'aient donné aucun résultat, TURNER estime que le Béribéri est une intoxication provoquée par l'absorption d'un poison produit par un micro-organisme vivant en dehors du corps humain.

Van GORKOM (1897) affirme sa conviction que le Béribéri est une maladie infectieuse. L'année suivante, NEPVEU découvre trois espèces de bacilles, mais il ne parvient pas non plus à prouver leur spécificité, pas plus, du reste, que ROST qui, en 1900, trouve encore un nouveau bacille.

Ces insuccès, dans la recherche du microorganisme spécifique du Béribéri, ne modifient pas la conviction des partisans de la toxi-infection et Van der SCHEER (1900) écrit que la maladie est due à un microbe spécifique, encore indéterminé, qui pénètre dans l'intestin, y pullule et produit une toxine dont l'absorption donne naissance au Béribéri. Il ajoute

même, que peut-être, les animaux des habitations, comme les blattes, véhiculeraient ce microbe des matières fécales des malades sur les aliments destinés à l'homme sain et en particulier sur le riz.

Si, en 1901, WRIGHT trouve aussi un bacille qui se développe dans le tube digestif et s'élimine par les fèces, DANGERFIELD, des cocci, MANSON, la même année, peut-être influencé par les insuccès dans la recherche d'un microbe dans l'intestin, déclare que la polynévrite est bien provoquée par une toxine, mais que celle-ci est élaborée par un germe situé en dehors du corps humain et qui pénètre par la peau ou par les poumons.

En 1903, SCHEUBE écrit : « Le Béri-béri est une maladie infectieuse. » « Ce n'est pas une maladie de l'alimentation. » Cette conviction, basée sur l'étude des conditions dans lesquelles se produit le Béri-béri, les lieux où il apparaît, les sujets qu'il touche et la manière dont il les touche, n'est pas partagée entièrement par NOCHT qui, en 1904, pense que le Béri-béri pourrait être aussi bien dû à une infection qu'à un trouble du métabolisme.

Les années suivantes sont remplies par de nouvelles recherches. En 1905, OGATA et KOKUBO d'une part, DUBRUEL d'autre part, découvrent, chacun, un micro-organisme auquel ils attribuent une spécificité.

En 1906, SUZUKI, SALANOUÉ, HERZOG sont mis, chacun, en présence d'un nouveau microbe.

Tous ces efforts ne donnent pas de résultats déci-

sifs et, si la conviction des partisans de la toxi-infection n'est pas ébranlée, on conçoit leur incertitude qui s'exprime dans cette affirmation, sous réserve, de SCHUBERT (1906) : « Le béribéri est une maladie infectieuse qui se transmet par les insectes. Cependant le Béribéri nautique serait une intoxication par le poisson putréfié. »

Cependant, JEANSELME, en 1907, reste très affirmatif. Pour lui, l'origine de la maladie est infectieuse. Le micro-organisme souille tous les aliments et la contagion interhumaine n'est pas niable.

En 1910, BRÉAUDAT soutient que le Béribéri est dû à la pullulation, dans l'intestin, d'un vibrion-ferment qui provoque la fermentation butyro-propionique du riz et des autres féculents.

En 1911, Le DANTEC était encore partisan de la théorie toxi-infectieuse.

D'autres auteurs ont incriminé un champignon, comme HOSE en 1901, comme BRADDON en 1907. Ce champignon se développe sur les aliments.

Enfin, l'idée que le Béribéri est dû à un parasite a été dès 1880 soutenue par GILES. Il suppose que l'affection n'est qu'une forme de l'ankylostomiase, opinion partagée, du reste, par ERNI (1886), KYNSEY (1887). NOC, en 1908, accuse *Necator americanus*.

GLOGNER estime que le Béribéri est provoqué par les agents les plus divers. Dans les contrées à paludisme, il a trouvé, dans la rate, par ponction, un parasite qui se rapproche morphologiquement du

plasmode de la malaria et leur association développerait le Bériberi.

FAJARDO et VOORTHUIS (1898) trouvent dans le sang et dans les organes des bériberiques un plasmode qui ressemble à l'hématozoaire du paludisme. En 1907, HEWLETT et KORTE trouvent dans les urines des bériberiques des cellules réfringentes mais, sans rien affirmer, ils se demandent si ce sont des cellules dégénérées ou des protozoaires.

De cet exposé, il résulte, qu'avant 1911, la théorie toxi-infectieuse réunit un plus grand nombre d'adeptes que la théorie alimentaire.

Si, à partir de cette époque, la toxi-infection passe très nettement au second plan, c'est qu'il n'a pas encore été possible de découvrir un micro-organisme qui soit sans conteste spécifique de la maladie. En revanche, l'expérience a permis de provoquer, chez l'animal nourri au riz poli, une polynévrite. Or, c'est la polynévrite qui est tenue pour le symptôme capital du Bériberi. De là, à identifier le Bériberi à la polynévrite expérimentale, il n'y avait qu'un pas qui fut vite franchi.

Ceci explique que, depuis 1911 et après la découverte des vitamines, presque tous les auteurs se soient rangés à la théorie de l'alimentation carencée en vitamines que nous allons exposer dans les pages suivantes.

CHAPITRE IV

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DU BÉRIBÉRI MALADIE PAR CARENCE DU FACTEUR B AVITAMINOSE B

En 1897, EIJKMAN, médecin d'un hôpital de Java, remarqua que des poules de son laboratoire, nourries avec du riz décortiqué et cuit, présentaient des troubles nerveux qui avaient quelque analogie avec ceux qui apparaissent dans le Bériberi : paralysie des membres inférieurs, puis des ailes et pour terminer, des muscles respiratoires. Les animaux tombaient à terre, au bout de peu de temps.

Il remplaça le riz cuit par du riz également décortiqué, mais cru, et ne provoqua les mêmes symptômes morbides qu'après une période plus longue. Dans la suite, il renouvela l'expérience avec des régimes composés d'amidons de différentes sortes.

Le résultat de ses expériences fut, que des animaux nourris avec du riz cuit ou cru, mais non décortiqué, ou même mal décortiqué, ne présentaient aucun phénomène spécial. Le riz décortiqué seul était nocif pour les animaux.

EIJKMAN pensa que, dans la pellicule argentée du riz comprise entre le son et l'amande, existait l'élé-

ment qui mettait obstacle à l'apparition des troubles ; il obtint, en effet, la rétrocession de l'affection plus rapidement et plus sûrement avec cette pellicule seule qu'avec le son auquel cette pellicule restait adhérente.

Il fit avec le même succès l'expérience sur des pigeons, mais ne put la réussir avec des canards, des cobayes et des singes.

EIJKMAN expliquait ces phénomènes de la manière suivante : l'amidon du riz séjourne pendant un temps assez long dans le gésier des poules et des pigeons, et, par suite de l'absence du principe contenu dans la pellicule, il élabore un poison qui provoque la polynévrite. L'élément, qui se trouve fixé dans cette pellicule, neutralise très rapidement ce poison d'une façon directe ou indirecte.

EIJKMAN tenta de guérir ses animaux avec d'autres aliments que la pellicule du riz et y réussit ; en particulier, avec de la viande qui cependant se montra moins active.

La polynévrite, que l'on provoquait ainsi chez les animaux de laboratoire, parut à EIJKMAN identique à celle qui apparaît dans le Bériberi humain. Il trouva une justification de cette identité dans les observations, faites par VORDERMAN, sur l'évolution du Bériberi dans les prisons de Java et de Madura (1895-1897).

Les enquêtes de VORDERMAN aboutissaient, d'après SCHEUBE, aux résultats suivants :

Dans 51 prisons, où l'on consomme du riz décor-

tiqué, 70,6 % des prisonniers sont atteints par le Béribéri.

Dans 37 prisons, où l'alimentation comporte du riz non décortiqué, 2,7 % seulement de l'effectif est touché.

Dans 13 prisons, où l'alimentation comprend un mélange des deux sortes de riz, on a 46,1 % de béribériques.

Les travaux d'EIJKMAN et de VORDERMAN furent très critiqués et GLOGNER et Van GORKOM leur firent de nombreuses objections. L'on peut, en effet, se demander, si l'on admet l'identité du Béribéri et de la polynévrite aviaire, pourquoi, dans 37 prisons, où l'on consomme du riz non décortiqué, il peut se produire 2,7 % de cas de Béribéri, alors que les animaux nourris avec un riz identique ne présentent aucun trouble :

En tous cas, ces travaux mettent très nettement en évidence :

« 1° Que les oiseaux ne présentent aucun symptôme pathologique quand on les nourrit avec du riz entier ou un mélange de riz décortiqué et de son de riz.

« 2° Que les oiseaux, qui présentent des signes de paralysie sous l'influence d'un régime exclusif au riz décortiqué, se guérissent rapidement si on leur donne ensuite du son de riz. (*La question des vitamines*, RANDOIN et SIMONNET).

Il y a lieu de noter que, d'autres graines décortiquées et tous les aliments chauffés à une tempé-

rature suffisamment élevée, déterminent les mêmes accidents et que, de nombreuses substances autres que le son de riz, sont préventives ou curatives pour les animaux : graines entières, son de blé, levure de bière (*La question des vitamines*, RANDOIN et SIMONNET).

Après EIJKMAN, de nombreux auteurs, du reste, ont confirmé les résultats de ses recherches sur la polynévrite aviaire. FRASER et STANTON (1910) font même un extrait de son de riz qui est doué du pouvoir antipolynévritique sur les animaux. SHIMAMOURA et ODAKÉ (1912) isolent « l'oryzanine ». Enfin, en 1913, FUNK tire de la cuticule du riz et de diverses autres substances, du reste, (levure de bière, cerveau, etc...) un corps doué de propriétés antipolynévritiques, qu'il appelle *vitamine antibériberique ou vitamine B*. Tout récemment, la question de la polynévrite aviaire a été reprise et très étudiée par HOLST et FRÖHLICH, WEIL et MOURIQUAND, LUMIÈRE.

WEIL et MOURIQUAND ont surtout étudié les réactions du pigeon, plus maniable que la poule d'EIJKMAN. Ces réactions présentent, suivant les cas, des modalités qui ont permis à ces auteurs de diviser la polynévrite expérimentale en trois types :

Type aigu ;

Type chronique ;

Et type intermittent.

Ces différents types sont obtenus par des régimes carencés variés. Pour obtenir le type *chronique*, l'on fait consommer au volatile des repas compre-

nant des graines, munies de leur enveloppe, dont les deux tiers ont été *stérilisés*, le tiers restant n'ayant été soumis à aucune préparation. Ce type ne se différencie du type aigu que par son apparition tardive (250 à 300 jours) et par sa résistance à toute thérapeutique.

Quant au type *intermittent*, il tient, à la fois, du type aigu et du type chronique. Il est caractérisé par la rétrocession spontanée des accidents paralytiques sans modification de régime, suivie de la réapparition de ces accidents à laquelle succède une nouvelle rétrocession jusqu'au moment où la paralysie s'installe définitivement.

Il en résulte que l'étude du type aigu suffira pour donner une idée des types chronique et intermittent.

Type aigu de la polynévrite aviaire. — Il s'obtient en soumettant le pigeon à un régime exclusivement composé de *céréales décortiquées et stérilisées*. Le pigeon qui reçoit cette alimentation devient somnolent du 18^e au 20^e jour. Ses plumes s'ébouriffent. Il a de la diarrhée, des vomissements. Il perd son appétit et maigrit. Puis ses pattes se prennent. « Il « steppe, achoppe, tombe, se relève, ébauche quelques mouvements ataxiques pour retomber « ensuite. La paraplégie totale s'installe. Tout mouvement des pattes est alors supprimé. Les ailes « sont touchées ensuite. Le vol est de plus en plus « difficile pour devenir impossible. Très souvent, le « pharynx est paralysé ». Pour réaliser cet ensemble

de symptômes qui constitue le tableau complet de la polynévrite aviaire aiguë, il faut prendre la précaution de gaver le pigeon qui, sans cela, mourrait d'inanition.

Le riz décortiqué et stérilisé, qu'il absorbe, se transforme, dans le jabot, en une bouillie homogène, dense que l'animal déglutit avec peine (LUMIÈRE). Pour si peu que le pharynx soit touché, la déglutition devient tout à fait impossible.

Il est remarquable que l'addition à ce régime carencé d'une petite quantité de graines crues rend l'appétit à l'animal ; la vitamine B possède la même propriété.

L'affection ainsi provoquée chez les animaux par la carence en facteur B est caractérisée par :

- des signes digestifs ;
- la variation de la température centrale ;
- des troubles de la circulation et de la respiration ;
- des troubles nerveux ;

Tous les animaux soumis à un régime carencé en facteur B *perdent totalement leur appétit*, et, c'est un des rares signes commun à toutes les espèces d'animaux.

Si les *vomissements* sont constatés d'une façon précoce chez le chien, s'ils sont aussi observés chez le pigeon, on ne les a jamais signalés chez le rat.

LUMIÈRE affirme que la *diarrhée* est constante, elle a été, en effet, assez souvent notée, mais RANDOIN et SIMONNET estiment que ce symptôme est dû à la consommation exclusive de riz.

La *température centrale* subit un abaissement et c'est là un symptôme constant quel que soit le régime carencé que l'on donne à l'animal (ABDERHALDEN, ASADA, LOMBA, Mc CARRISSON RANDOIN et SIMONNET, etc...)

Le nombre des *mouvements respiratoires* diminue.

Mais l'accord n'est pas fait sur l'influence de l'avitaminose B sur le *cœur*, car, si ABDERHALDEN et WERTHEIMER constatent un ralentissement du rythme cardiaque, FINDLAY a, au contraire, trouvé qu'il est accéléré.

Le rat présente une diminution importante de sa pression artérielle qui, de 84 mm. qu'elle mesure normalement, tombe à 46 mm. (BALDWIN, COOK et NELSON). Semblable phénomène n'a pas été noté chez les autres animaux, sauf, peut-être, chez la poule où la tension artérielle s'est montrée, tantôt inférieure, tantôt égale à la normale.

Tous ces symptômes sont regardés par les partisans du Bérubéri-avitaminose comme peu importants et ils insistent, surtout, sur les troubles nerveux qu'ils estiment « plus caractéristiques ».

Ces manifestations nerveuses sont représentées par des paralysies motrices, des troubles sensoriels et des troubles d'origine centrale. La description générale que les auteurs en donnent est la suivante :

La paralysie apparaît, en premier lieu, dans les muscles fléchisseurs des doigts, gagne les muscles extenseurs des pattes, puis les muscles des ailes (rarement

chez le pigeon). Dans la suite, les muscles du cou sont atteints et plus particulièrement les fléchisseurs.

On aurait constaté chez les animaux en expérience que les sensations du toucher sont modifiées et que leurs pattes sont douloureuses.

Enfin, les pigeons seraient secoués par des mouvements convulsifs périodiques déclenchés par une excitation brusque quelconque, manifestation beaucoup plus rare chez la poule.

On a tenté de retrouver ces mêmes phénomènes chez tous les animaux, mais les partisans du Béri-béri-avitaminose avouent que bien souvent les symptômes sont frustes et ne rappellent que de loin ceux qui viennent d'être décrits.

Le rat, en effet, a, en général, de la difficulté à marcher, il présente de la voussure du dos, la paralysie du train postérieur apparaît et l'animal meurt sans avoir présenté de symptômes aigus. Quelquefois, pourtant, ceux-ci se produisent et l'on constate que l'animal montre une contracture des muscles d'un seul côté, l'autre côté restant sain en totalité.

Chez le pigeon et la poule, on observe deux types de symptômes :

Un type aigu plus fréquent chez le pigeon, et un type chronique qui existe dans la majorité des cas chez la poule.

Dans le type aigu, l'animal reste couché sur le côté avec des crises de mouvements incoordonnés.

Dans le type chronique, l'animal reste immobile et perd progressivement son aptitude à se déplacer.

Chez le chien, la station sur les quatre pattes est souvent impossible. Si l'animal peut encore se lever, ses membres postérieurs restent paralysés en extension et la marche est incoordonnée. Au moindre attouchement, on déclenche soit des mouvements tétaniformes, soit des contractions cloniques. Fait remarquable, l'excitabilité réflexe est légèrement accrue.

Pour les autres animaux, les renseignements sont si peu nets que les auteurs ne sont pas d'accord sur l'existence même des accidents de polynévrite. Les uns, comme ABDERHALDEN, LAMPE et MURATA, affirment les avoir provoqués chez le lapin. THEILER, GREEN et VILJOEN ne confirment pas les faits. Le porc, sur lequel des expériences ont été faites avec « *Bacillus asthenogenes* », paraît sensible au facteur B d'après EIJKMAN, HOLST et FRÖHLICH, ROMMEL et VEDDER. THEILER, GREEN et VILJOEN le nient.

Toutes ces observations sont le résultat d'expériences faites sur des animaux divers et elles sont souvent si différentes en ce qui concerne les symptômes, souvent même, si contradictoires que l'expérience faite sur les hommes prend un intérêt de premier ordre.

SHIMAZONO, dans une étude du Bériberi, décrit les effets de l'avitaminose expérimentale sur l'homme. Il indique que les symptômes essentiels sont les mêmes que ceux présentés par les animaux d'expé-

rience. Ce sont des troubles dyspeptiques et la paralysie des nerfs périphériques. Les hommes atteints d'avitaminose B présentent, en effet, de la dyspepsie, de l'hypoesthésie, des troubles des réflexes, parfois des œdèmes. Chose remarquable, ces hommes ne perdraient pas de poids, alors que la chute de poids est constante chez les animaux. Ils se plaignent du manque d'appétit, de perte de goût pour certains aliments particuliers et refusent toute nourriture. Souvent les malades ont des nausées et des vomissements. Ils ont de la constipation, alors que tous les animaux ont de la diarrhée.

Le sang de ces malades ne présente pas d'anémie et il n'existe pas de lymphopénie.

Examiné à l'écran, le cœur des hommes présentant de l'avitaminose a montré un léger accroissement de l'ombre des deux côtés, mais jamais d'hypertrophie, ni de dilatation ; ses mouvements ne sont pas accélérés, on ne constate aucun renforcement du choc de la pointe, ni des bruits cardiaques et jamais on n'a perçu d'élévation systolique de l'extrémité inférieure du sternum. Le pouls devient faible et plus fréquent, mais moins que dans le Bériberi. Si l'on entend un bruit circulatoire, on ne voit jamais de bondissement des artères.

L'avitaminose expérimentale humaine présente donc quelques symptômes cliniques totalement différents de ceux constatés chez les animaux et qui ont quelque analogie avec ceux présentés par le Bériberi humain.

Dans la vue d'identifier totalement le Béribéri humain avec l'avitaminose en facteur B, les auteurs ont procédé à l'étude de l'anatomie pathologique de l'avitaminose expérimentale. Leurs recherches n'ont pu porter que sur les animaux d'expérience.

Avant d'exposer le résultat de ces recherches, il paraît nécessaire de donner un aperçu sur leur caractère. Nous ne pouvons mieux faire que de citer RANDOIN et SIMONNET, auteurs d'un ouvrage sur *Les Vitamines*. (Les Problèmes biologiques IX. Les données et les inconnues du problème alimentaire II. La question des vitamines, p. 256 et suiv.).

« De très nombreux travaux ont eu pour but l'étude
« des modifications des organes et des tissus, mais
« cette étude a été faite plus généralement à la fin de
« la maladie, immédiatement après la mort de l'ani-
« mal, c'est-à-dire à un moment où elle n'offre pres-
« que plus d'intérêt du moins en ce qui concerne la
« connaissance du rôle du facteur B dans l'économie.
« On ne peut distinguer alors, que l'aboutissement
« d'un trouble initial lointain dont les conséquences
« secondaires ont été vraisemblablement multiples
« et très compliquées: inanition, infections diver-
« ses, etc... »

« Les expérimentateurs ont pensé qu'ils allaient
« trouver des organes et des tissus touchés électi-
« vement par suite du manque de facteur B dans le
« régime et ils ont étudié les variations pondérales
« de certains organes, leurs lésions anatomiques,

« macroscopiques et microscopiques, parfois les variations de leur composition chimique. »

« Fait aggravant, cette étude, qui n'est malgré tout pas négligeable, qui devait être faite, n'a été entreprise systématiquement que chez le pigeon nourri avec du riz poli, c'est-à-dire avec un régime multidéficient et mal équilibré. »

« Bien peu nombreuses sont les observations sur ce même animal (le pigeon) alimenté au moyen de rations artificielles privées uniquement de facteur B. Et malheureusement, en ce qui concerne le rat, soumis lui, le plus généralement, à des régimes très convenables, il n'existe qu'un nombre de recherches très restreint. »

« Enfin, on n'a que peu ou point de renseignements, relativement aux autres animaux. »

« On voit donc, combien complexes et difficiles à interpréter sont les nombreux résultats, épars dans la littérature scientifique. »

Il semble subsister bien peu de sécurité dans l'interprétation des résultats que peut donner l'étude des lésions chez le rat si l'on tient compte, comme le fait remarquer Gross, que chez les rats, supposés normaux, les altérations macroscopiques et microscopiques sont déjà très fréquentes.

Toutes ces réserves étant posées, nous allons mentionner les lésions microscopiques et macroscopiques constatées par les auteurs chez les animaux atteints d'avitaminose par facteur B.

L'examen du cœur a permis à certains auteurs de

constater fréquemment un hydropéricarde. FINDLAY trouve l'hydropéricarde chez 26 % des poules, 20 % des pigeons. Dans les autres cas, le poids du cœur diminue très sensiblement. Il note de la tuméfaction trouble et de l'œdème interfibrillaire du myocarde. L'endocarde et les valvules ne présentent aucune lésion. RANDOIN et SIMONNET affirment que la dilatation du cœur droit est fréquente chez le pigeon et chez le rat. SHIMAZONO, au contraire, n'a jamais rencontré de cas net d'hypertrophie ou de dilatation du cœur, chez le chien et le chat, ni HAYASHI, chez le rat, ni ASAI, chez le lapin, ni Mc CARRISON, chez le singe.

Les *vaisseaux sanguins* ne présentent pas d'athérome. La tunique moyenne et l'adventice sont hypertrophiés.

Aucune lésion n'existe au *poumon*.

Quant à l'*appareil digestif*, Mc CARRISON a décrit des lésions de congestion et d'hémorragie, d'atrophie de la couche musculaire, de dégénérescence du plexus d'AUERBACH, des modifications atrophiques et inflammatoires de la muqueuse, l'atrophie du tissu lymphoïde et l'infection de l'intestin malade chez le pigeon nourri au riz poli. Il a fait des constatations analogues chez le singe et attribue aux vitamines un rôle de premier plan dans le maintien de l'intégrité anatomique de l'intestin. Mais les auteurs partisans du Bériberi-avitamose pensent, eux-mêmes, que ces lésions ne sont pas imputables à la carence en facteur B, mais à d'autres carences et Mc CARRISON accuse la carence en facteur C.

Le *foie* subit une atrophie marquée qu'une congestion passive masque très souvent. Il présente de la congestion et de la nécrobiose des cellules avec caryolyse pour ASADA ; MC CARRISON, FINK et DOUGLAS constatent une tuméfaction trouble, de la congestion, mais *pas de dégénérescence graisseuse*, tandis que EMMETT et ALLEN, FINDLAY, VOEGTLIN et LAKE découvrent de la *dégénérescence graisseuse*.

Le *pancréas* a été trouvé normal par FUNK et DOUGLAS, GROSS, KAUFMANN, SIMONNET ; quelquefois, il montre de la congestion passive (EMMETT et ALLEN), ou une atrophie considérable (FINDLAY, MC CARRISON). « A part l'atrophie inconstante, les caractères « microscopiques ne permettent pas de supposer « l'existence de troubles sécrétoires » (RANDOIN et SIMONNET).

La *rate* a toujours été *trouvée atrophiée, parfois absente* (FINDLAY, FUNK et DOUGLAS, GROSS, HOULBERT, KAUFMANN, MC CARRISON, RANDOIN et LOMBA SOUBA). La capsule est épaissie, la pulpe atrophiée, les cellules lymphoïdes disparues. En revanche, les vaisseaux sont dilatés et leur paroi est augmentée (KAUFMANN). Il existe une surcharge pigmentaire (FUNK et DOUGLAS) et une hypertrophie apparente des îlots de Malpighi (KORENCHEWSKY).

La *moelle osseuse* est congestionnée d'une façon intense et elle subit la *dégénérescence graisseuse* ; les cellules leucoblastiques sont diminuées.

EMMETT et ALLEN, FINDLAY, KORENCHEWSKY, KAUFMANN, MC CARRISON, etc., sont unanimes à constater

une hypertrophie marquée des *glandes surrénales* que Mc CARRISON, cependant, n'a pas vue dans le Béribéri sec. VINCENT pense qu'elle pourrait être provoquée par l'*inanition* « qui accompagne si fréquemment les accidents de polynévrite » (RANDOIN et SIMONNET) et au cours de laquelle elle est constante. Des divergences existent aussi entre les auteurs sur la partie de la glande qui est touchée. Alors qu'HOULBERT localise les lésions à la médullaire, la plupart des auteurs s'accordent à constater des modifications de la corticale.

Chez le pigeon, l'accroissement de celle-ci est telle que la médullaire est complètement dissociée et se transforme en une agglomération de noyaux. En ce qui touche la question de l'adrénaline, les uns affirment qu'il existe une hyperadrénalinémie. GROSS ne constate rien de semblable chez le rat. KAUFMANN note au contraire, chez le pigeon carencé, la disparition de l'adrénaline, tandis que BESNAK ne voit qu'une simple diminution.

La *thyroïde* paraît atrophiée (DRUMMOND et FINDLAY).

Les *parathyroïdes* et l'*hypophyse* sont intactes (FINDLAY, KORENCHEWSKY, Mc CARRISON).

L'*ovaire* et le *testicule* sont atrophiés et l'on constate au microscope, la prolifération du tissu conjonctif qui étouffe les tubes et arrête la spermatogénèse, lésions que l'on retrouve aussi dans l'*inanition*.

Quant aux *reins*, si SOUBA note une atrophie notable de cet organe, WIERZCHOWSKI enregistre, au con-

traire, un accroissement final après une diminution initiale, il est vrai.

M. CARRISON constate une congestion de règle avec quelquefois du sang extravasé entre les tubes urinaires ; l'œdème interstitiel est fréquent, et si on a signalé une congestion trouble possible et des foyers de nécrose, RANDOIN et SIMONNET estiment que ces lésions sont assez minimales et non pathognomoniques.

L'avitaminose expérimentale reconnaissant, comme nous l'avons dit précédemment, de l'avis même des partisans du Bériberi-avitaminose, comme symptômes les plus caractéristiques les troubles nerveux, on pourrait supposer que le *système nerveux* est le plus sévèrement touché. Or, macroscopiquement, on ne constate aucune lésion caractéristique. FINDLAY signale une légère congestion des méninges chez les volailles et l'on aurait observé des lésions d'encéphalite hémorragique chez le rat (RANDOIN et SIMONNET).

Les lésions microscopiques ont fait l'objet d'une étude particulière qui a donné les résultats suivants :

FINDLAY a signalé que les corps de Nissl ont presque disparu chez les animaux malades et qu'ils réapparaissent chez les animaux guéris. La lésion principale, sinon primitive, qui aurait été observée par tous ceux qui ont étudié l'anatomie pathologique de la carence en facteur B, serait la dégénérescence de la gaine de myéline des fibres nerveuses, que ce soit

celle des nerfs périphériques, celle des cordons médullaires, celle du cerveau ou celle du cervelet. Pour ONARI, la lésion primitive serait la dégénérescence du cylindraxe.

Quoi qu'il en soit, RANDOIN et SIMONNET écrivent que les lésions microscopiques n'offrent ni une spécificité ni une constance suffisantes pour que l'on puisse les considérer comme pathognomoniques. D'autre part, « si la technique employée, méthode un peu brutale, était capable de produire, peut-être à elle seule « plus de lésions artificielles que la carence ne l'est « de produire des lésions véritables » (PITRES et VAILLARD), quelles conclusions pourrait-on tirer des études résumées plus haut ?

Les *muscles* seraient sévèrement touchés, et, d'après KAUFMANN, la striation transversale des fibres musculaires aurait disparu et ces fibres auraient une tendance à s'isoler longitudinalement.

Au point de vue des lésions subies par le *sang*, les constatations ne sont pas les mêmes suivant les animaux. Si l'hypoglobulie a été constatée chez le pigeon par de nombreux auteurs, certains autres ont contesté son existence. En tout cas, elle n'est jamais apparue chez le rat, comme l'affirment DRUMMOND, HAPP, SHIPLEY, Mc COLLUM et SIMMONDS. Il existe une contradiction analogue en ce qui touche les leucocytes et en particulier la formule leucocytaire. La résistance globulaire est diminuée ainsi que le taux de l'hémoglobine. COLLAZO, FUNK, SCHONBORN et OGATA affirment qu'il existe une hyperglycémie tou-

jours nette. Les plaquettes sanguines sont diminuées.

Après cet exposé des expériences faites sur l'avitaminose, il nous paraît difficile de dégager, tant au point de vue des symptômes, qu'au point de vue des lésions macroscopiques et microscopiques des organes, un ensemble de faits qui permettent de caractériser nettement l'affection que crée l'avitaminose B.

Il reste l'impression que les études microscopiques, comme le disent du reste RANDOIN et SIMONNET, ne se sont pas étendues sur de nombreuses espèces d'animaux et n'ont pas été systématiquement faites à diverses périodes de l'affection.

En tout cas, il est loisible de constater que des renseignements fournis par certains auteurs ont été niés par d'autres qui ont relevé des observations complètement contradictoires.

Dans ces conditions, il semble difficile de souscrire à l'affirmation de SHIMAZONO (*Béribéri* 1927) que « le Béribéri humain et le Béribéri expérimental des animaux par manque de vitamine B dans « l'alimentation, appelé antérieurement avitaminose B, sont très semblables tant au point de vue « de la symptomatologie que de l'anatomie pathologique. »

Il n'apparaît pas non plus « que l'on ait réussi, « pas à pas, à démontrer les ressemblances de l'avitaminose expérimentale avec le vrai Béribéri ». (SHIMAZONO).

Mais il paraît, bien au contraire, « qu'on ne peut « pas dire que le Bériberi et la polynévrite expé-
« rimentale sont deux affections identiques » (RANDOIN et SIMONNET), identité que SHIMAZONO déclare lui-même ne pas oser affirmer.

Malgré cela, cet auteur reste convaincu « qu'il « ne subsiste aucun doute sur ce point que le manque « de vitamine B dans l'alimentation est la cause « essentielle du Bériberi ».

En présence d'une affirmation aussi catégorique, que ne justifient pas les expériences faites sur les animaux, il vient tout naturellement à l'esprit de rechercher sur quelles bases elle peut reposer.

Celles-ci existent-elles dans la nature elle-même de la vitamine B, dans les conséquences que l'absence de celle-ci peut entraîner dans l'organisme et dans le pouvoir curateur de sa présence ?

Qu'est-ce donc que la vitamine B ?

Ce serait une substance chimique en rapport avec les bases pyrimidiques et pouvant être considérée comme un constituant des acides nucléiniques. Elle contiendrait deux facteurs: l'un dont la mission serait d'assurer la croissance chez les jeunes animaux et de maintenir l'équilibre du poids chez les adultes, l'autre de prévenir les accidents nerveux. Cette affirmation est basée sur les faits suivants :

Certaines substances (histamine, pilocarpine, tyramine, certaines purines, etc.) suppriment la crise nerveuse sans mettre obstacle à l'évolution de la cachexie des animaux.

D'autre part, certains produits naturels sont, comme la pomme de terre, les feuilles de chou, le bulbe d'oignon, riches en facteur de croissance et pauvres en facteur antinévritique et d'autres ne contiennent que le facteur de croissance, le facteur antinévritique n'existant jamais seul.

La substance antinévritique de la levure est soluble dans l'alcool absolu, le facteur de croissance ne l'est pas. La soude diluée enlève à la levure de bière la substance de croissance, mais respecte le facteur antinévritique. Enfin, dans les tentatives de concentration du facteur B, on a obtenu des produits ayant conservé leur propriété antinévritique avec perte totale du pouvoir sur le maintien du poids.

Les auteurs, partisans du Bériberi-avitaminose, en concluent que l'absence du facteur B provoque deux effets concomitants ayant même origine, mais dont l'un, l'arrêt de la croissance ou l'impossibilité de maintenir l'équilibre pondéral, paraît primitif et général, et l'autre, l'accident névritique, secondaire et contingent.

Ils dissocient ces deux effets : les troubles du métabolisme qui déclenchent les accidents de polynévrite.

L'absence du facteur de croissance permet aux accidents nerveux d'apparaître, mais ceux-ci ne peuvent être évités que grâce à la présence du facteur antinévritique.

La crise de polynévrite n'est en somme qu'un accident, un symptôme surajouté.

Que se passe-t-il quand la vitamine est absente de l'alimentation ?

Par quel mécanisme se produisent les troubles et les accidents ?

Les auteurs, qui ont étudié l'avitaminose et qui prétendent que le Bériberi est une avitaminose, en sont réduits à proposer des hypothèses.

Les tissus humains contiennent du facteur B, ceux riches en noyaux en quantité plus grande.

D'un autre côté, il semble que ce facteur B ne puisse être élaboré par les organes et qu'il soit nécessaire de l'apporter de l'extérieur.

De là à admettre qu'en cas d'insuffisance d'apport, la quantité de ce facteur indispensable à la vie est prélevé sur les tissus en quantité dépendant, à la fois, de l'importance de la carence d'une part et de la richesse des tissus d'autre part, il n'y a qu'un pas.

Il s'ensuit que les troubles de l'avitaminose peuvent être imputés à la spoliation du facteur B dont souffrent les organes de l'économie après ce prélèvement forcé.

Mais on peut aussi admettre que le facteur B est nécessaire à la marche d'une ou de plusieurs fonctions essentielles de la vie ou même simplement à la régularité du métabolisme des éléments nutritifs.

Ce sont les troubles du fonctionnement du système nerveux qui ont surtout retenu l'attention des auteurs partisans du Bériberi-avitaminose, puisque, pour eux, ce sont ces troubles seuls qui caractérisent la crise. Aussi, ont-ils admis que l'absence de vita-

mine B provoquait un trouble de la fonction nerveuse.

Par quel processus ? Ils admettent que cette déficience permet l'élaboration, dans l'organisme, de *substances toxiques*.

Cette hypothèse leur paraît la seule vraisemblable, parce que le caractère des lésions observées indique bien qu'il s'agit d'une irritation toxique, que les crises peuvent se répéter, que pendant les crises, les tissus des animaux touchés contiennent encore du facteur B en abondance.

Cette substance toxique n'a, il est vrai, jamais pu être mise en évidence, bien que les tentatives pour déceler sa présence chez les animaux avitaminés aient été nombreuses et variées.

MAURER attribue les accidents nerveux à une intoxication par l'acide oxalique. D'autres auteurs accusent un produit de dédoublement des glucides, l'acide lactique par exemple, qui, s'accumulant dans le sang, provoquerait l'acidose.

POUR DANYSZ-MICHEL et KOSKOWSKI, les troubles seraient la conséquence de l'absence de pepsine dans le suc gastrique des pigeons nourris de riz poli. LOMBA dit qu'il s'agit de troubles fonctionnels du système neuro-végétatif.

Quant à indiquer comment a lieu l'action sur les nerfs pour provoquer la crise, les auteurs avouent que les données qu'ils ont pu réunir à ce sujet sont tout à fait vagues.

Il résulte de cet exposé, que l'avitaminose présente

comme symptôme essentiel des troubles nerveux ; les troubles dyspeptiques et circulatoires sont tenus pour secondaires. Les lésions que les auteurs retiennent, sont celles des nerfs périphériques, mais leur étude histologique est particulièrement délicate, et il semble difficile d'affirmer que les lésions constatées dans le microscope n'ont pas été provoquées par la technique employée plus que par l'avitaminose elle-même.

Enfin, aucune certitude ne peut être donnée sur la façon dont l'organisme est touché par l'absence de vitamine B.

CHAPITRE V

ÉTIOLOGIE ET PATHOGÉNIE DU BÉRIBÉRI, MALADIE TOXI-INFECTIEUSE DUE A BACIL- LUS ASTHENOGENES

La maladie expérimentale du porcelet.

Vers 1921, Noël BERNARD, en faisant systématiquement des hémocultures avec le sang d'individus atteints de fièvres indéterminées en Cochinchine, isola un microbe auquel il donna le nom de « *Bacillus asthenogenes* ».

Ce germe fut retrouvé dans les urines et, à l'autopsie, dans les viscères de deux sujets décédés au cours de ces affections.

Ces états fébriles dont les causes sont multiples rentrent dans le cadre des maladies exotiques que les anciens cliniciens désignaient sous le nom de fièvres climatiques. Noël BERNARD mit en évidence un syndrome qui paraissait à ses yeux caractériser l'une d'entre elles : l'embarras gastrique fébrile, s'accompagnant de constipation et suivi d'asthénie musculaire très marquée.

Il réussit à inoculer le microbe à des porcelets et à reproduire, chez eux, une maladie expérimentale

en tous points semblables à l'affection humaine. Il ne tarda pas à être frappé de la similitude, vraiment troublante, qui existait entre cette maladie expérimentale et le Béribéri de l'homme. Les nombreuses recherches et expériences originales qu'il entreprit, par la suite, toujours contrôlées par des vérifications anatomo-pathologiques de son collaborateur J. BABLIET, ne tarderent pas à entraîner sa conviction que le Béribéri asiatique était dû à un agent pathogène, probablement « *Bacillus asthenogenes* », responsable, aussi, de la maladie expérimentale du porcelet et de la maladie humaine qui avait été le point de départ de cette étude.

Il inocula « *Bacillus asthenogenes* » à des porcelets de 5 à 10 kilos, en l'introduisant dans leur estomac, à l'aide d'une sonde, et il leur donna, en même temps, un repas constitué par de la farine de riz, du lait et de la saumure de poisson non chauffée. Les animaux étaient atteints au bout de 4 jours environ, d'une maladie semblable à celle de l'homme. La maladie expérimentale présentait une gravité variable. Tantôt elle se limitait à un simple embarras gastrique, sans lendemain ; tantôt elle tuait l'animal en quelques jours ; tantôt, enfin, après une phase aiguë, elle faisait place à des troubles moteurs (paralysie des membres postérieurs), à des œdèmes suivis d'atrophie musculaire et de cachexie.

Noël BERNARD a pu retrouver, chez l'homme, à partir de l'embarras gastrique, toutes les formes observées chez le porcelet : aiguës, subaiguës,

frustes et chroniques, et s'est aperçu que ces formes n'étaient pas autre chose que du Béribéri à des stades divers de son évolution. D'ailleurs, l'anatomie pathologique des lésions observées chez le porcelet était presque entièrement superposable à celle du Béribéri.

Le Béribéri serait donc une maladie infectieuse dont la phase initiale passerait inaperçue dans les cas frustes ou serait considérée, dans les cas subaigus ou aigus, comme une fièvre indéterminée. Les troubles d'origine toxique consécutifs à cette infection constitueraient la symptomatologie si variable des formes cliniques du Béribéri.

Noël BERNARD rechercha aussi expérimentalement si la rétention stomacale, la lenteur du transit gastro-intestinal et la constipation étaient les conditions premières de l'infection.

Après une période moyenne d'incubation de 4 jours, qui suit l'ingestion du repas infectant, le porcelet présente de la constipation permanente.

L'autopsie de l'animal montre l'existence d'une rétention stomacale due à l'anesthésie gastrique ; l'estomac n'est pas encore vidé de son contenu 15 heures après le repas. Dans le bol alimentaire, le microbe cultive abondamment et on le retrouve, aussi, dans les mucosités épaisses qui tapissent les parois de l'estomac, du duodénum et de l'intestin grêle.

Cette stase favorise la pullulation du germe infectieux en maintenant le milieu de culture, que cons-

titue le bol alimentaire, dans les conditions les plus favorables pour la vitalité du microbe.

La réaction de défense de l'animal, revêt deux aspects : la diarrhée, exceptionnelle, qui se termine par la guérison et qui peut, d'ailleurs, être provoquée artificiellement par des purgations énergiques, et l'anorexie, constante, qui entraîne le porcelet à refuser toute nourriture et, par suite, à vider son intestin, plus lentement il est vrai, mais d'une façon complète puisqu'il ne le remplit plus.

Il est donc nécessaire, pour réaliser expérimentalement l'infection, de nourrir l'animal à la sonde.

Dans une autre série d'expériences, Noël BERNARD et GUILLERM comparèrent les fermentations du contenu stomacal dans la maladie expérimentale et dans le Béribéri, et ils conclurent que les troubles de la sécrétion gastrique étaient identiques dans les deux cas.

L'ingestion de l'agent pathogène détermine une fermentation gastrique qui s'accompagne d'une viciation des sécrétions normales de l'estomac. Bien que les taux de l'acide chlorhydrique libre et du chlore combiné diminuent ou tombent à zéro, l'acidité totale reste très élevée. Elle est entièrement constituée par des acides volatils de fermentation : acétique, butyrique et surtout propionique. La disparition de l'acidité chlorhydrique s'accompagne d'hypoepsie ou d'aepsie.

Naturellement, lorsque l'animal guérit, les acides de fermentation disparaissent et la sécrétion normale reprend son cours.

Sachant que la ration alimentaire de l'indigène était surtout composée de riz, et qu'il était admis qu'au riz était due l'origine du Bériberi, ils voulurent savoir si un excès de riz, dans la ration de l'animal, était nécessaire pour produire la maladie expérimentale, et, dans l'affirmative, comment agissait ce riz.

Si le riz ne représente qu'une faible partie d'une ration alimentaire qui comprend aussi de la viande, des légumes verts et du son de riz, la culture microbienne n'agit pas. Mais, si on substitue à la ration précitée, une ration constituée presque entièrement par du riz blanc, la maladie se déclare chez l'animal qui, jusque-là, avait échappé à l'infection.

Le riz blanchi constitue pour le microbe un excellent milieu de culture, par sa grande teneur en hydrates de carbone (78 %). Le germe se sélectionne grâce à lui, trouve en lui un aliment parfait, l'utilise en partie pour donner naissance à une hyperacidité volatile de fermentation, accroît sa virulence, distille sa toxine et entraîne ainsi l'altération des sécrétions gastriques et une atonie du tractus digestif, avec ralentissement du transit gastro-intestinal.

Ce qu'il y avait de remarquable, c'est que, dans la maladie expérimentale, comme dans le bériberi, le riz non décortiqué (paddy) ou mal décortiqué (riz rouge) avait le pouvoir d'empêcher l'éclosion de la maladie, ou, celle-ci s'étant déclarée, de diminuer, dans une certaine mesure, la gravité de l'affection.

A la suite des travaux de FUNK, l'action prophylactique du son était expliquée par la présence de la vitamine antibériberique, mais Noël BERNARD et ses collaborateurs, persuadés de l'origine toxi-infectieuse du Bériber, cherchèrent si l'action du son pouvait s'expliquer en dehors de toute intervention de la vitamine B.

Le son est constitué par deux parties distinctes : la cuticule ou enveloppe et le germe. Alors que le grain est presque exclusivement composé d'hydrates de carbone (78 % pour 8 % de substances azotées), le son est un aliment riche, comprenant 47 % d'hydrates de carbone, 14 % de matières grasses, 14 % de substances azotées, de la cellulose, 10 % de cendres dans lesquelles se trouvent de nombreux sels de phosphore, de fer, de magnésium, de manganèse et de métaux alcalins. Le grain entier forme donc un tout complet qui est nécessaire au maintien de l'équilibre alimentaire.

Le bol alimentaire, constitué en majeure partie d'amidon, ne donne pas par l'adjonction du son les mêmes produits de fermentation. En outre, la cellulose combat aussi la fermentation en favorisant le transit intestinal.

Le chauffage du son à une température telle que la vitamine B soit détruite, ne modifie en rien ses propriétés antibériberiques.

Ayant déterminé la part qui revenait au riz dans la production de la maladie expérimentale, Noël BERNARD et J. GUILLERM recherchèrent ensuite qu'elles

étaient les modifications que « *Bacillus asthenogenes* » faisait subir aux aliments, et, en particulier, au riz, avec ou sans adjonction de son.

Sur le riz blanc, cuit à l'eau et non mélangé à d'autres substances, « *Bacillus asthenogenes* » fait fermenter les hydrates de carbone et donne naissance à une acidité exclusivement volatile, constituée en majeure partie par de l'acide propionique. Le microbe, en agissant sur le son, cuit dans les mêmes conditions, produit surtout une acidité fixe due à des acides-alcools, et une très faible proportion d'acidité volatile, formée par de l'acide acétique.

Avec les substances protéiques, on note l'apparition d'une faible quantité d'acides volatils constitués surtout par l'acide acétique. Dans le lait, il se développe, à la fois, une acidité fixe et une acidité volatile de même valeur.

Noël BERNARD nous dit « un mélange comportant
« 50 gr. de riz blanchi sec et 50 gr. de viande ou de
« poisson, équivaut, après cuisson dans l'eau, à un
« volume de riz 8 à 10 fois supérieur au volume de
« l'élément complémentaire. Le microbe s'attaquant
« avec la même vigueur aux hydrates de carbone et
« aux matières protéiques, la masse des premiers
« est prédominante. C'est donc la fermentation
« propionique qui l'emporte. L'aliment mélangé au
« riz en trop faible quantité, au lieu de modifier
« cette fermentation, la favorise, parce que le mi-
« crobe se multiplie plus activement dans un milieu
« plus riche pour sa propre nutrition. »

Quand le riz est mélangé à parties égales avec du son, on obtient une acidité fixe prédominante en acides-alcools et en acide lactique. L'acidité volatile est faible, et est constituée par les acides propionique et acétique à parties égales.

« Pour obtenir la même modification de la fermentation avec des matières protéiques », nous dit encore Noël BERNARD, « il faut employer 115 gr. de viande, poisson, œufs, pour 50 gr. de riz sec. »

« Cette proportion est celle d'un repas riche dans l'alimentation indigène. »

On voit par là, que le volume qu'occupe le riz dans le bol alimentaire a une importance capitale. Grâce à lui, « *Bacillus asthenogenes* » produit une acidité volatile à prédominance propionique. Il enraye la sécrétion chlorhydrique anti-microbienne, diminue la résistance à l'infection qu'oppose l'organisme et permet ainsi au microbe de se développer et d'agir dans les conditions les plus favorables.

Il restait à éclaircir le point suivant : si l'infection est à la base de la maladie du porcelet et si le riz poli favorise cette infection, quel est le rôle de l'avitaminose dans la production de la maladie ?

Noël BERNARD posa exactement le problème, quand il dit qu'il s'agissait de savoir si « l'infection due à « *Bacillus asthenogenes* détermine, par sa seule action, le syndrome béribérique ou si, au contraire, le syndrome est la conséquence d'une avitaminose provoquée par une insuffisance du régime

« en facteur B. Dans ce cas, l'infection se superpo-
« serait à la maladie d'EIJKMAN. »

On donne à un lot de porcelets (témoins) une nourriture exclusivement composée d'un mélange de riz et de son chauffé à 130-135° pendant une heure. A cette température, on peut supposer que la vitamine B est détruite, bien que dans certains cas, et l'objection a été posée, celle-ci puisse résister à une telle température. Quoi qu'il en soit, les porcelets se maintiennent indéfiniment en bonne santé au delà de 110 jours.

A un autre lot (animaux en expérience), on donne le même mélange de riz blanc et de son chauffé seulement à 100° pendant 20 minutes et auquel on ajoute à plusieurs reprises une culture du germe infectieux. Cette température et cette durée de cuisson correspondent aux conditions habituelles de la préparation des repas indigènes. Elles sont insuffisantes pour détruire la vitamine B. En moins de 110 jours, les porcelets contractent la maladie.

Il résulte de ces expériences que, malgré la présence de la vitamine B, « *Bacillus asthenogenes* » est capable de donner la maladie et que, si le son est doué d'un haut pouvoir prophylactique, la virulence de la culture ou, à défaut, la répétition des repas infectants, peuvent forcer ce pouvoir antibéri-bérique.

Enfin, l'observation a montré que des porcelets sains mis en contact permanent avec des porcelets malades, s'infectaient à leur tour en ingérant les

déjections des animaux contaminés, à condition, toutefois, que les animaux sains soient rendus réceptifs, en déterminant chez eux cet état gastro-intestinal spécial que l'on retrouve dans la maladie expérimentale en évolution.

Ces expériences ont toutes subi le contrôle anatomo-pathologique. L'autopsie a porté sur les porcelets morts de la maladie ou sacrifiés au cours de cette maladie.

Le *tube digestif* qui supporte les premières attaques du microbe, est certainement le plus atteint. Que ce soit au niveau de l'estomac ou au niveau du duodénum et de l'intestin grêle, les lésions sont identiques. Elles consistent en une congestion intense et un épaissement marqué de la muqueuse. Celle-ci, au microscope, apparaît nécrosée et abrasée. Toute la portion sous-jacente est le siège d'une infiltration lymphocytaire intense, disposée en nappes. En outre, tous les capillaires sont fortement dilatés. Un grand nombre d'entre eux sont rompus et donnent naissance à des zones d'hémorragie.

La barrière que forme la muqueuse digestive étant rompue, les *ganglions mésentériques* sont atteints et réagissent. Ils sont volumineux et congestionnés. Le tissu lymphoïde qui les constitue s'homogénéise et présente de larges zones de chromatolyse. Là aussi, il y a de l'ectasie capillaire avec rupture des vaisseaux et hémorragies diffuses.

Le *foie* est toujours nettement augmenté de

volume. A la coupe, il présente l'aspect du foie cardiaque et saigne abondamment. A son niveau, existent d'importantes hémorragies qui compriment et disloquent les travées hépatiques. Un grand nombre de cellules subissent la dégénérescence graisseuse. L'organe est tacheté d'îlots de nécrose. Les espaces portes présentent un léger degré de sclérose. A leur niveau, il existe de la dilatation des capillaires et une réaction du type lymphocytaire.

Autour de la *rate*, il y a de la périsplénite. Microscopiquement, on constate au niveau de l'organe de la dilatation vasculaire passive, une hyperplasie des follicules, des hémorragies diffuses et de l'hématophagie qui s'accompagne de la présence de nombreux pigments ocres dans la pulpe. Il n'existe pas de réaction myéloïde.

Les *reins* présentent des lésions de néphrite parenchymateuse. Les lésions microscopiques portent surtout sur le parenchyme rénal. En effet, les lésions inflammatoires interstitielles sont peu marquées ou, même, sont absentes. Mais, il y a de la congestion des glomérules avec une hyperplasie de leurs cellules endothéliales. Les cellules des « tubuli contorti » sont atteintes de tuméfaction granuleuse, leurs noyaux se multiplient activement. Les lésions vasculaires consistent en thrombose ou en sclérose des artérioles, en ectasie des capillaires s'accompagnant d'hémorragies diffuses.

Les *capsules surrénales* sont touchées, elles aussi. Les cellules de la couche médullaire se raréfient

et subissent la dégénérescence grasseuse. Comme toujours, il y a de l'ectasie avec hémorragies.

Le *cœur* se montre hypertrophié. Ses cavités sont dilatées et sont remplies par un sang liquide, la coagulation du sang étant retardée dans la maladie expérimentale. Le myocarde, de couleur brune, est un peu scléreux. Les fibres musculaires apparaissent dissociées par les globules rouges extravasés. Leur striation transversale s'atténue et leurs noyaux se tuméfient. Les veines et, en particulier, les veines coronaires, sont dilatées ainsi que les capillaires. Quelques artérioles sont oblitérées. Enfin, il existe des hémorragies sous-épicaudiques.

Les lésions *pulmonaires* sont discrètes et se réduisent à de la congestion passive, de l'œdème et à quelques infarctus.

Le *sang* montre de la leucopénie. Sa coagulation est retardée.

Les *muscles* atrophiés présentent de la cachexie aqueuse et une disparition de la graisse.

Les lésions du *système nerveux* sont encore à l'étude.

En résumé, ces lésions montrent l'action d'un processus toxique qui frappe les organes de dégénérescence.

Les expériences que nous avons décrites ont toujours été faites avec « *Bacillus asthenogenes* » comme agent pathogène. Bien que ce germe semble être le responsable du Bérubéri de l'homme, nous ne pouvons nous-mêmes l'affirmer. Mais, si le rôle qu'il

joue dans le Béribéri peut prêter à discussion, il n'en reste pas moins acquis qu'il est l'agent de la maladie expérimentale du porcelet. De ce fait, il est nécessaire d'en donner les caractères bactériologiques.

« *Bacillus asthenogenes* » est un microbe morphologiquement proche de « *Bacillus megatherium* » de BARY. Il est très répandu dans la nature sous la forme de spore et est un saprophyte du tube digestif de l'homme et des animaux en Cochinchine, sous la forme bacillaire.

Il se présente sous la forme d'un bâtonnet très légèrement arrondi, de 4 μ de long sur 1 μ de large. Il est mobile, possède de 8 à 16 cils et se colore par la méthode de Gram.

Ce microbe est aérobie-anaérobie facultatif. Il est pathogène en anaérobiose.

En culture aérobie : il pousse sur les milieux usuels et revêt des aspects différents selon ces milieux : voile blanc, friable, non plissé, en bouillon ; enduit crémeux, gras, blanchâtre, en gélose inclinée ; colonies rondes avec tractus filamenteux d'aspect madréporique, en gélose en plaque. Il fait virer au rouge les géloses tournesolées saccharosées, glucosées et maltosées et liquéfie la gélatine. Enfin, il donne naissance à une spore ovale, médiane qui résiste à 100 degrés.

En culture anaérobie : il donne un trouble homogène avec ondes moirées sans voile de surface, en bouillon ; forme des colonies grêles, avec production

de gaz dans le culot, en gélose inclinée, et des colonies lenticulaires, cotonneuses, en gélose Veillon. Il fait virer au rouge les géloses tournesolées glucosées, maltosées, lactosées et saccharosées, avec production de gaz ; fait virer au jaune serin le rouge neutre ; noircit la gélose au plomb ; liquéfie la gélatine et le sérum coagulé ; digère les matières protéiques jusqu'au stade du tryptophane et donne, avec le riz, une acidité volatile constituée par de l'acide propionique avec des traces d'acides acétique et butyrique. Enfin, il ne donne pas de spore.

« *Bacillus asthenogenes* » a produit en anaérobiose une toxine active. Cette toxine apparaît vers la cinquième heure, acquiert sa concentration maxima entre la dixième et la douzième heure et disparaît progressivement ensuite.

« Le filtrat tue le lapin de 1500 à 1800 grammes à la dose de 1 cc. par injection intraveineuse et à la dose de 3 à 5 cc. par inoculation sous-cutanée. « La culture filtrée sur bougie est 3 fois moins toxique que la culture non filtrée... »

« Cette toxine agit brutalement, sans incubation « et produit une escarre humide de la peau. Elle « s'élimine surtout à travers l'estomac, l'intestin « grêle et le rein, en provoquant de graves lésions. « Elle présente une affinité précise pour certains « éléments nerveux. Si l'organisme animal ne suc- « combe pas brusquement, il se défend bien par une « élimination rapide et totale et par la résistance « naturelle du système nerveux qui cède cependant

« à l'imprégnation continue par des doses sublé-
« thales. Injectée au cheval, elle provoque la forma-
« tion d'une antitoxine qui neutralise son action. »
(Noël BERNARD.)

Si l'on admet que le Béribéri est dû à une toxoinfection, et l'étude de la phase aiguë est en faveur de cette conception, on remarque que l'affection débute par l'atteinte du tube digestif, où le germe pathogène distille sa toxine. Celle-ci passe dans la circulation générale, va toucher profondément les organes tels que le rein (néphrite aiguë), le foie, le cœur (insuffisance cardiaque). Ce n'est qu'après une longue imprégnation de l'organisme par la toxine, que la résistance du système nerveux est détruite et qu'apparaissent les polynévrites marquant l'atteinte des nerfs périphériques.

L'étude de la maladie du porcelet due à « *Bacillus asthenogenes* » nous montre des faits analogues. Ce germe arrive dans l'estomac de l'animal où il trouve un milieu favorable constitué par le bol alimentaire, formé en majeure partie, de riz. Toutes les conditions optima pour sa transformation anaérobique, pour l'exaltation de sa virulence et pour sa pullulation, y sont réunies : température, milieu de culture représenté par le riz, etc...

Le riz, qui est déjà un mauvais excitant de la sécrétion gastrique, permet un développement anaérobique du microbe au milieu de sa masse.

Le microbe, en agissant sur l'amidon du riz, donne naissance à une acidité de fermentation. Les sécré-

tions chlorhydrique et peptique se tarissent. L'ouverture réflexe du pylore, qui est sous la dépendance de l'acidité chlorhydrique, ne joue plus. La stase s'installe et tend à s'accroître de plus en plus, l'atonie de l'estomac et de tout le tube digestif, lui-même, ne tardant pas à se produire. Nous reconnaissons là le stade de constipation.

Bien que le microbe reste, en général, dans le tube digestif où il secrète sa toxine, il est probable qu'au début de la maladie, au moment des poussées fébriles, il passe dans le sang.

La toxine diffuse et passe dans le torrent circulatoire. L'organisme l'élimine le plus rapidement possible par les émonctoires qu'il a à sa disposition et, en particulier, par l'estomac, l'intestin grêle et le rein. Mais l'élimination de la toxine ne se fait pas sans produire de graves lésions dans les organes éliminateurs. Ce sont, alors, les signes de gastro-duodénite et de néphrite de la crise aiguë. La toxine ne se contente pas de ravager les émonctoires, elle se fixe aussi sur d'autres organes et, en particulier, sur le cœur. Celui-ci, profondément atteint de dégénérescence, devient insuffisant. Mais son tissu d'élection reste le tissu nerveux. Le système nerveux résiste longtemps, car il est admirablement protégé ; cependant, sa résistance ne tarde pas à fléchir si de nouvelles doses de toxine arrivent jusqu'à lui. C'est alors l'atteinte des nerfs périphériques qui sont les parties du système nerveux les plus sensibles à la toxine. Nous arrivons au stade de polynévrite.

L'ingestion répétée de riz apporte chaque fois au germe pathogène un aliment neuf. Mais si, dans la ration, la quantité de riz est fortement diminuée ou est remplacée par d'autres substances, ou, si l'on incorpore du son dans cette ration, la fermentation volatile se changeant en fermentation fixe, bien moins nuisible pour l'organisme, le tube digestif étant excité mécaniquement par les aliments de volume (légumes frais et son) et l'apport du milieu de culture diminuant, le microbe se trouve, alors, dans des conditions défavorables pour lui. Il ne tarde pas à être éliminé à son tour et l'imprégnation de l'organisme par la toxine cessant, la maladie s'arrête d'elle-même.

Il est probable que la gravité de l'affection doit être fonction, à la fois, du degré de virulence du germe et de la quantité de corps microbiens ingérés. C'est ce qui doit se passer dans les cas suraigus ou aigus. Les cas qui évoluent vers la chronicité, doivent, au contraire, relever de la répétition des infections par microbes à virulence atténuée. La toxine, dans ces cas, agit par l'accumulation de doses « subléthales ».

De cette étude, il ressort que la maladie expérimentale du porcelet présente de très nombreux points de ressemblance avec le Bérubéri de l'homme.

Cela conduit à penser, qu'il n'est pas impossible que « *Bacillus asthenogenes* » soit l'agent pathogène de la maladie humaine et, qu'en tout cas, l'étude de ce germe, poursuivie dans cette voie, se justifie et permet d'espérer que l'on aboutira bientôt à des résultats définitifs.

CHAPITRE VI

COMPARAISON ANATOMO-PATHOLOGIQUE DE L'AVITAMINOSE B ET DE LA MALADIE EXPÉRIMENTALE DU PORCELET AVEC LE BÉRIBÉRI HUMAIN

En 1877, WERNYCH pratique la première autopsie d'un individu mort du Béribéri. Après lui, un nombre considérable d'examens anatomo-pathologiques sont faits par les médecins qui s'intéressent à l'affection. Leur étude montre que les nombreux protocoles d'autopsie sont loin d'être concordants, et présentent, même, d'importantes contradictions. Ceci s'explique assez facilement lorsqu'on réfléchit aux difficultés auxquelles on se heurte en anatomie-pathologique, difficultés dues à des facteurs nombreux et variés, comme la fragilité de certains organes, et en particulier, du système nerveux, les artifices de préparation et les altérations post-mortem, la diversité des techniques employées, etc.

Il n'y a que pour le cœur et pour le système circulatoire que la description des lésions est une. La discussion porte seulement sur leur signification et sur leur caractère primitif ou secondaire.

Comme le dit SHIMAZONO, dans un ouvrage récent

« les lésions typique doivent être recherchées sur
« des malades morts en état de shoshin, c'est-à-dire,
« en crise aiguë avec troubles circulatoires intenses ».

Il semble qu'il faille accorder plus de crédit aux recherches des auteurs modernes, car ceux-ci ont à leur disposition un arsenal technique d'investigation beaucoup plus puissant que celui de leurs prédécesseurs.

Quoi qu'il en soit, la comparaison entre les diverses lésions rencontrées dans le Béri-béri humain, dans l'avitaminose B et dans la maladie expérimentale du porcelet due à « *Bacillus asthenogenes*, présente un intérêt de premier plan, et, de ce fait, mérite de prendre place dans ce travail.

Dans le Béri-béri asiatique, on retrouve, *constamment*, une certaine quantité de liquide jaune-citrin et limpide dans le péricarde. L'épanchement est *inconstant* dans la carence en facteur B et *plus discret* dans la maladie par « *Bacillus asthenogenes* ».

Les hémorragies sous-épicaudiques se retrouvent chez l'homme et chez le porcelet, mais ne sont pas notées dans l'avitaminose.

Le cœur est très augmenté de volume dans le Béri-béri humain et dans la maladie du porcelet. Dans ces deux affections, il est mou et flasque et présente une dilatation de ses cavités qui sont remplies d'un sang fluide et d'aspect laqué. Les auteurs qui ont étudié l'avitaminose, ne sont pas d'accord à ce sujet. Comme nous l'avons déjà dit, si RANDOIN et SIMONNET affirment que la dilatation du cœur est fréquente

chez le pigeon et chez le rat, en revanche, SHIMAZONO, chez le chien et le chat, HAYASHI, chez le rat, ASAI, chez le lapin, et Mc CARRISSON, chez le singe, n'ont jamais rencontré des cas nets d'hypertrophie ou de dilatation.

Dans les trois affections, les valvules et les orifices auriculo-ventriculaires sont indemnes. Les fibres myocardiques sont atteintes de tuméfaction trouble et d'œdème interfibrillaire. Dans la maladie du porcelet, comme dans le Bériberi, l'examen histologique permet de constater les mêmes phénomènes de dégénérescence : disparition ou atténuation de la striation transversale et tuméfaction ou hypertrophie des noyaux. La dilatation des veines coronaires ne se retrouve que dans ces deux maladies.

Les vaisseaux sont intacts dans le Bériberi et dans la carence en facteur B. A peine, dans cette dernière affection, peut-on noter un certain degré d'hypertrophie de l'adventice et de la tunique moyenne. On ne possède aucun renseignement, à ce sujet, pour le porcelet.

Les poumons, simplement atteints de congestion passive et d'œdème dans le Bériberi humain, montrent, en outre, des infarctus chez le porcelet et sont absolument normaux dans l'avitaminose B.

L'appareil digestif présente d'importantes lésions qui se répartissent au niveau de l'estomac, du duodénum et de l'intestin grêle, dans le Bériberi et dans la maladie expérimentale du porcelet. On constate, d'une façon constante, la présence d'une *gas-*

tro-duodénite, qu'un certain nombre d'auteurs ont considérée comme la signature de la maladie, et qui consiste en un *épaississement* des parois, s'accompagnant d'ectasie vasculaire allant jusqu'à l'hémorragie, d'infiltration leucocytaire, d'*hyperplasie* des follicules clos et de nécrose de l'épithélium glandulaire. Les ganglions mésentériques correspondants sont hypertrophiés, parsemés de taches hémorragiques et présentent des zones d'homogénéisation.

Tout autres sont les lésions dans l'avitaminose B. On y note, en effet, de l'*atrophie* des parois du tube digestif, qui s'accompagne, il est vrai, d'ectasie vasculaire. De même, les follicules sont atteints d'*atrophie*. On ne peut manquer de rester frappé de la discrétion relative des lésions dans cette dernière maladie, lorsqu'on les compare à celles du Bériberi humain et de la maladie du porcelet.

Si, dans les trois affections, il y a de l'ectasie vasculaire au niveau du foie, en revanche, cet organe présente une *hypertrophie* chez l'homme et chez le porcelet, des hémorragies et une dislocation des travées que l'on ne *retrouve pas* chez les animaux carencés. La dégénérescence graisseuse peut exister dans les trois maladies, mais elle est inconstante dans l'avitaminose. Enfin, une infiltration lymphoïde, *discrète* dans le Bériberi, *plus marquée* dans la maladie par « *Bacillus asthenogenes* », fait *totalemtent défaut* dans la carence en facteur B.

Le pancréas est *peu touché* dans le Bériberi, à peine présente-t-il un peu d'hypertrophie, due à de

la congestion veineuse, alors qu'il est *fort variable* dans l'avitaminose : normal, hypertrophié, ou atrophié.

Dans les trois affections, la rate présente une congestion veineuse, une hyperplasie des corpuscules de Malpighi, une surcharge en pigments ocre et un épaissement de la capsule, avec périsplénite dans la maladie expérimentale.

Mais, dans la carence, nous trouvons de l'*atrophie* de l'organe, atrophie qui, dans cette maladie, semble frapper tous les viscères.

Comme dans le Bérubéri, on retrouve des hémotophages dans la rate des porcelets.

La moelle osseuse est *normale* dans le Bérubéri, alors qu'elle est frappée de *congestion* et de *dégénérescence grasseuse* dans la carence B.

Les surrénales sont congestionnées, hypertrophiées et présentent des hémorragies dans les trois affections. Elles apparaissent, par ailleurs, sans autres modifications dans le Bérubéri, tandis que l'on note de la dégénérescence grasseuse et une raréfaction de la médullaire chez le porcelet. Dans l'avitaminose B, l'hypertrophie porte sur la corticale.

La glande thyroïde est *hypertrophiée* dans le Bérubéri et *atrophiee* dans la carence en facteur B.

L'hypophyse congestionnée dans le Bérubéri humain est normale dans l'avitaminose.

Les reins présentent des lésions identiques de *néphrite parenchymateuse* dans le Bérubéri et dans

la maladie expérimentale. Dans l'avitaminose, tout se borne à de la *congestion* et à de l'*œdème interstitiel*.

L'œdème interfasciculaire des muscles existe dans les trois affections.

Le sang reste fluide dans la maladie humaine et dans la maladie du porc. L'hypoglobulie est *légère* dans le Bériberi et *inconstante* dans l'avitaminose et, inversement, l'*hyperglycémie nette* de la dernière, ne se retrouve pas chez la première où il y a, au contraire, de l'*hypoglycémie*. Dans ces deux maladies, il y a une légère diminution du taux de l'hémoglobine.

La *leucopénie* de la maladie expérimentale ne se retrouve pas dans le Bériberi, qui présente, au contraire, une *légère lymphocytose*, et, en outre, la *diminution* des plaquettes sanguines de la carence en facteur B, ne correspond pas à l'*augmentation*, légère il est vrai, de ces mêmes plaquettes au cours du Bériberi.

Il est encore difficile, actuellement, de comparer les lésions nerveuses du Bériberi et de l'avitaminose B. Les résultats obtenus jusqu'à ce jour dans l'une et dans l'autre affection, sont sujets à caution pour diverses raisons et, en particulier, par le fait que les méthodes d'investigation anatomo-pathologique employées, par la brutalité de leur action, ont pu ne pas permettre la conservation de l'intégrité d'éléments aussi fragiles. Quant à la maladie expérimentale, aucun travail n'a été publié sur ce sujet.

Si l'anatomie pathologique présente des difficultés techniques de préparation, l'interprétation des résultats qu'elle procure est elle-même particulièrement délicate.

Quand on obtient des résultats identiques dans l'examen de mêmes organes prélevés sur des malades et sur les animaux chez lesquels on reproduit la maladie, on a le droit de pencher vers l'identité des causes de l'affection observée et de celle de la maladie provoquée.

Certaines différences, d'autre part, peuvent avoir pour cause le fait que l'expérimentation est réalisée sur des animaux jeunes et sains, tandis que les malades succombant au Béribéri peuvent avoir eu un passé pathologique inconnu et plus ou moins chargé.

Cela étant, si l'on examine les résultats exposés dans ce chapitre, l'on constate que l'anatomie pathologique de la maladie expérimentale du porcelet se superpose, dans l'ensemble, à celle du Béribéri humain, en ce qui a trait aux lésions du *tube digestif*, du *cœur* et des *reins*, syndrome qui donne, d'après les derniers observateurs, la signature du Béribéri aigu de l'homme.

Il est frappant, d'autre part, que les lésions du tube digestif, du cœur et surtout des reins n'existent pas et ne présentent pas les mêmes caractères dans la carence par facteur B.

Enfin, alors que les organes des béribériques, aussi bien que des porcelets en expérience, présentent

toujours de l'*hypertrophie*, ceux des animaux carencés montrent une *atrophie* constante.

Par suite, il apparaît que, au point de vue anatomo pathologique, si la carence en facteur B présente des différences marquées avec le Béribéri humain, en revanche la maladie de l'homme offre de multiples analogies avec la maladie expérimentale du porcelet. Les lésions de cet animal étant dues à la toxine d'un germe infectieux, il est permis de conclure que l'anatomie pathologique du Béribéri classe cette affection dans les maladies d'origine infectieuse, quel que soit d'ailleurs le germe incriminé.

CHAPITRE VII

CONFRONTATION DE L'AVITAMINOSE B ET DE LA TOXI-INFECTION DANS L'EXPLICATION DES FAITS ÉPIDÉMIOLOGIQUES

Dans ce travail, nous nous sommes efforcés d'exposer les différentes théories émises au cours du ^{xix}e siècle, sur la ou les causes du Béribéri.

Avant 1911, de nombreuses explications de cette affection ont été données sans qu'aucune d'elles ait pu être assise sur des bases assez solides pour s'imposer.

Parmi elles, la théorie alimentaire, mise en lumière en 1897 par EIJKMAN, a pris une importance considérable à l'occasion des études entreprises sur les régimes alimentaires.

EIJKMAN vivait dans un pays où les habitants ont une alimentation dont l'élément fondamental est le riz. Dans ce pays, le Béribéri existe aussi.

Un jour, il s'aperçut que les poules nourries avec du riz décortiqué présentaient des phénomènes de polynévrite. Il fit un rapprochement avec les accidents nerveux qu'il constatait chez ses béribériques et pensa, alors, que le Béribéri était provoqué par la consommation du riz dépourvu de son enveloppe.

Ce riz poli donnait, pour lui, naissance à un poison qu'un élément indéterminé de l'enveloppe avait le pouvoir de neutraliser.

A partir de ce moment, on fit de nombreuses expériences sur les animaux, dans le but de prouver l'identité du Bériberi et de la polynévrite expérimentale.

En 1911, l'étude des éléments entrant dans l'alimentation fit découvrir dans le son du riz, comme dans d'autres denrées, du reste, un principe que l'on dénomma vitamine B. On imputa bientôt à son absence l'apparition des phénomènes de polynévrite chez les animaux et la maladie expérimentale reçut le nom d'avitaminose B.

Sur quelles données, l'avitaminose B a-t-elle pu être qualifiée de Bériberi expérimental ?

Les partisans de l'idée que le Bériberi n'est pas autre chose qu'une maladie par carence en facteur B, s'appuient :

1° Sur le fait que le Bériberi sévit dans les pays où l'on consomme du riz décortiqué ;

2° Sur des expériences dans lesquelles la suppression d'une partie du riz dans la ration alimentaire et son remplacement par d'autres denrées contenant du facteur B aurait réalisé une diminution des cas de Bériberi ;

3° Sur la comparaison des symptômes et des lésions de l'avitaminose expérimentale et du Bériberi ;

4° Sur le pouvoir curatif de la vitamine B dans le Bériberi humain.

1° Le Béribéri sévit, en effet, surtout dans les pays où le riz constitue l'élément de base de l'alimentation.

Mais, dans ces pays, qui s'étendent sur de longs espaces, le Béribéri n'éclate pas partout. Il affecte les côtes maritimes et les bassins des fleuves et des rivières, s'arrêtant au pied des montagnes, où il se montre plus rarement. Dans l'intérieur des terres, il est moins fréquent qu'au voisinage de la mer. C'est, de préférence, une maladie des grandes villes où il est plus intense dans les quartiers les moins élevés. Il se cantonne souvent dans certains bâtiments, prisons, casernes, où les gens vivent plus resserrés et l'on a vu des maisons à Béribéri et, même, des étages de casernes ou de prisons où il sévissait exclusivement.

Tous les éléments de la population ne sont pas également touchés. Ce sont souvent des jeunes gens vigoureux, ayant une alimentation très variée, qui sont atteints et de la façon la plus sévère. Il est remarquable, comme l'indique SHIMAZONO, que le Béribéri frappait plus fréquemment, autrefois, les gens de condition moyenne, les commerçants, les professeurs, les artistes, et qu'il s'étend aujourd'hui aux classes pauvres. Cependant, la classe moyenne a toujours eu, il semble, une alimentation plus variée que la classe pauvre et, par suite, plus riche en vitamine B que celle dont se contente le pauvre hère qui ajoute à son bol de riz quelques herbes et très peu de viande ou de poisson.

Dans la même classe, les individus sont plus ou moins frappés suivant leur âge et leur sexe. Les femmes, par exemple, sont moins atteintes que les hommes, sans doute, parce qu'elles ne vivent pas au contact les unes des autres, car, dans les usines qui emploient une main-d'œuvre comprenant les deux sexes, il n'existe plus aucune différence quand le Béribéri éclate.

L'état de la température et le degré hygrométrique de l'atmosphère ont une répercussion sur l'éclosion de cette affection.

SHIMAZONO cite le cas suivant :

Dans les filatures, il existe deux sections : une, pour la filature proprement dite et, l'autre, pour le tissage ; dans cette dernière, il est nécessaire d'entretenir une atmosphère aussi humide que possible et, dans ce but, on y introduit constamment de la vapeur d'eau. Or, les cas de Béribéri sont plus nombreux dans la section de tissage, bien que les ouvriers et ouvrières *reçoivent la même nourriture* et travaillent, par ailleurs, dans les mêmes conditions.

Cette observation montre aussi que des collectivités recevant une *nourriture identique ne réagissent pas de la même façon*.

Dans cet ordre d'idées, on peut encore citer l'expérience faite par le Docteur TRAVERS dans l'Inde.

En janvier 1895, des prisonniers sont évacués d'une vieille prison, où il n'y a jamais eu aucun cas de Béribéri, sur une nouvelle prison où une épidé-

mie éclate au mois d'août suivant et où l'on note 37,7 % de décès. Le riz consommé par tous les prisonniers provient du même stock et la nourriture est préparée, pour les deux prisons, dans la nouvelle où sévit la maladie. Jamais on n'a constaté aucun cas de Béribéri dans la vieille prison ni dans trois hôpitaux de la localité pendant les six ans que dura l'épidémie et pendant lesquels on fit consommer à tous les prisonniers et à tous les hospitalisés, le même riz, provenant des mêmes fournisseurs.

2^o Les partisans de l'avitaminose citent à l'appui de leur opinion, les résultats obtenus, en 1893, dans la marine japonaise sur la proposition de TAKAKI qui, estimant que le Béribéri était dû à une insuffisance de protéines, fit remplacer une partie du riz par de la viande. A la suite de cette mesure, le Béribéri disparut presque complètement de la marine japonaise.

MANSON indique, comme il suit, l'interprétation qu'il est raisonnable de donner à cette expérience :

La modification de l'alimentation instaurée par TAKAKI peut avoir coïncidé avec une amélioration presque totale du Béribéri, ou n'avoir, tout au plus, qu'une relation indirecte avec elle. Cette amélioration, en effet, n'a pas été constatée dans les prisons des Straits-Settlements ni dans d'autres pays, à la suite d'une semblable modification de nourriture. Au Japon, il y eut d'autres réformes concernant l'hygiène des équipages, accomplies en même temps que le changement de nourriture.

Ces réformes ont eu leur grande part d'influence salulaire.

Cette explication de MANSON doit être tenue pour très vraisemblable.

Une expérience analogue a été faite, aussi, au Japon à une autre époque. On fit encore diminuer le Béribéri par un changement, dans l'alimentation, qui consista dans le remplacement d'une partie du riz par de l'orge et du pain, mais qui fut aussi accompagnée d'une amélioration de l'hygiène. Dans cette occurrence, on ne peut pas non plus imputer le succès remporté sur la maladie au changement de nourriture, car, comme le rapporte BÆLZ, on obtint les mêmes résultats dans toutes les garnisons où, à dessein, l'alimentation n'avait pas été modifiée dans la même mesure.

La décision qui consista à appeler les recrues en Décembre au lieu de Mai, eut pour résultat d'éviter de faire coïncider les fatigues de l'entraînement au service avec celles résultant de la température accablante des mois d'été.

C'est là qu'il faut chercher la raison du fléchissement des cas de Béribéri.

D'autres faits du même genre pourraient être cités qui montreraient qu'une alimentation privée de vitamine, ne paraît pas avoir l'importance suprême que les auteurs, partisans de l'avitaminose, lui confèrent dans l'éclosion du Béribéri.

Mais, il semble que les deux expériences mentionnées, suffisent pour que l'on se montre très

réserve sur l'affirmation que le Béri-béri est une avitaminose.

3^o D'après SHIMAZONO, les symptômes et lésions communs à l'avitaminose expérimentale et au Béri-béri humain, sont :

Les paralysies et les lésions des nerfs périphériques et des muscles ;

L'œdème qui apparaît aussi bien dans le Béri-béri que dans l'avitaminose humaine et qui est inconstant dans l'avitaminose animale ;

L'abaissement de la pression artérielle minima, la perceptibilité du son crural, la pulsation épigastrique et l'hypotension ;

Une légère hyperglycémie ;

L'abaissement du taux de l'hémoglobine ;

Les variations qualitatives du suc gastrique avec, souvent, absence d'acidité.

Si, comme en convient SHIMAZONO lui-même, l'étude des symptômes et des lésions du Béri-béri humain doit porter sur les malades en état de « shoshin », c'est-à-dire en crise aiguë où les paralysies n'ont pas encore fait leur apparition, on ne constate encore que de l'hypoesthésie des extrémités inférieures, des mains et un peu de faiblesse des jambes.

Les paralysies n'apparaissent qu'au moment où la maladie va devenir chronique.

Or, dans l'avitaminose expérimentale, jamais un état comparable au « shoshin » n'a pu être réalisé. Les paralysies s'installent dès le début des manifestations morbides.

D'autre part, les paralysies béribériques, une fois installées, résistent à toute thérapeutique, tandis que l'on guérit totalement, en deux heures, avec une injection de 2 à 4 mmg. de vitamine, un pigeon en état de mort imminente. « La paralysie cesse, l'animal reprend sa vie normale et aucune récurrence ne se produit pendant près de huit jours, alors même que l'alimentation ne comporte que du riz décortiqué. » (PITRES et VAILLARD).

Enfin, quelle conclusion peut-on tirer des recherches histologiques sur les nerfs des pigeons carencés, après l'avis exprimé par le Professeur RENAUD de Lyon, à la suite d'une communication faite à la Société de neurologie par WEILL, à savoir que « la technique employée, méthode un peu brutale, était capable de produire, peut-être à elle seule, plus de lésions artificielles que la carence ne l'est de produire de lésions véritables. » (PITRES et VAILLARD).

Il faut ajouter que l'électro-diagnostic a montré l'absence de toute réaction anormale du côté des muscles et des nerfs, même dans les cas de paralysies les plus complètes.

Tout cela « témoigne en faveur de l'absence de lésions profondes du système nerveux ».

PITRES et VAILLARD, à ce sujet, écrivent : « Quelle différence avec les lésions, les symptômes et les caractères fondamentaux du Béribéri humain ! » Et ils ajoutent : « Il faut reconnaître que la polynévrinite expérimentale des oiseaux présentent encore

« quelques obscurités et ne saurait être tenue pour
« identique à la polynévrite du Bériberi humain. »

D'un autre côté, est-il suffisant de constater la présence de l'œdème, à la fois dans le Bériberi et dans l'avitaminose humaine, pour accorder à ce fait la valeur d'une preuve de l'identité des deux affections ?

L'œdème est une manifestation commune à beaucoup de maladies. Il existe, en particulier, dans la bouffissure d'Annam qui est sans contredit une maladie par carence. Cette affection guérit après injections de glycocolle et NORMET, qui a fait de cette maladie une étude très particulière et très approfondie, pose la question de savoir si cet acide aminé n'agit pas comme vecteur de vitamine.

Il paraît plus plausible d'admettre que l'œdème de l'avitaminose B relève d'une cause analogue à celle qui produit l'œdème dans la bouffissure d'Annam. L'œdème du Bériberi est causé par une néphrite parenchymateuse, constante dans cette affection, et qui n'a jamais été décelée dans l'avitaminose expérimentale.

En ce qui a trait à la circulation, nous n'avons trouvé que des renseignements très succincts et ne concernant que la tension minima ; chez le rat, la pression est nettement diminuée ; elle l'est d'une façon inconstante, chez la poule.

Dans ces conditions, il paraît difficile de donner à ce point de ressemblance une valeur appropriée à son importance.

SHIMAZONO note, comme un point commun au Bériberi et à l'avitaminose B, une légère hyperglycémie, Noël BERNARD et GUILLERM mentionnent dans le Bériberi humain, une hypoglycémie constante.

Par contre, dans les deux affections, il y a abaissement du taux de l'hémoglobine.

En ce qui touche les variations du suc gastrique et l'absence d'acide chlorhydrique, DANYSZ-MICHEL et KOSKOWSKI ont, en effet, affirmé que le suc gastrique des pigeons nourris de riz poli possède une activité très faible et ne contient pas de pepsine. Mais, il y a lieu de noter que tout ceci est imputable, non pas tant à l'absence de vitamine B qu'à la pauvreté du riz en matières minérales, puisque MIYADERE, ayant provoqué une sécrétion gastrique abondante chez un chien carencé en facteur B et porteur d'une fistule de PAWLOW, obtient un suc normal.

Il n'est donc pas possible d'attribuer comme caractère commun à l'avitaminose B et au Bériberi humain la diminution d'acide chlorhydrique, il est seulement permis de conclure que l'alimentation au riz décortiqué agit sur la sécrétion gastrique. Et, à cet égard, il n'est pas douteux que l'alimentation au riz poli est une condition nécessaire et non suffisante pour provoquer l'apparition du Bériberi.

4° SHIMAZONO termine l'énumération des symptômes et lésions communs au Bériberi et à l'avitaminose, en écrivant :

« L'action curative éclatante des préparations de « vitamine B est établie aussi indiscutablement

« dans les cas de Béribéri que dans les cas d'avitaminose expérimentale ».

Or, quelques pages avant, il posait la question suivante :

« La vitamine agit-elle sur le Béribéri aussi bien que sur l'avitaminose ? »

Et il y répondait :

« Cette question est difficile à résoudre, car :

« 1^o Les béribériques dès qu'ils sont admis à l'hôpital, sont améliorés par le repos sans autre traitement ;

« 2^o La dose de vitamine B (extrait de son) employée dans les avitaminoses était trop faible pour agir dans le Béribéri ;

« 3^o La vitamine B n'a pas dans le Béribéri une action aussi rapide que dans l'avitaminose ».

Il ajoute ensuite : « L'action de la vitamine, sur le Béribéri, n'est pas généralement aussi rapide que dans l'avitaminose B des mammifères et de l'homme, car l'avitaminose n'est pas une simple déficience en vitamine, mais une maladie causée par le manque de vitamine, au cours de laquelle les organes et les tissus subissent diverses lésions. »

Pour RANDOIN et SIMONNET, l'analogie entre le Béribéri et l'avitaminose B est moins sûre dans la cure de la maladie que dans la thérapeutique préventive, et ils concluent : « Pour ces raisons, on ne peut encore dire que le Béribéri et la polynévrite expérimentale soient deux affections identiques. »

Nous n'avons pas connaissance que le Béribéri ait

été guéri par des extraits de vitamine B; et cela serait-il exact, que nous ne pourrions en conclure l'identité du Bériberi et de l'avitaminose. La quinine guérit le paludisme en empêchant l'hématozoaire de vivre; la vitamine B pourrait peut-être par sa présence, modifier le milieu dans lequel le germe du Bériberi évolue et le lui rendre intenable. Noël BERNARD a montré qu'elle n'avait aucune influence sur la maladie expérimentale du porcelet provoquée avec « *Bacillus asthenogenes* ».

Si l'analyse des faits sur lesquels les partisans du Bériberi avitaminose appuient leur théorie, pour la justifier, n'a pas entraîné notre conviction, soit que les expériences qu'ils invoquent ne puissent pas, en présence des faits pris dans leur ensemble, être interprétés dans le sens de l'avitaminose, soit que les symptômes et les lésions communs aux deux affections, n'aient pas pu être mis en évidence dans les expériences de la carence avec toutes les garanties requises, soit que les auteurs eux-mêmes aient, dans certains cas, exposé des opinions, sinon tout à fait contradictoires, du moins s'infirmant en partie, les différences constatées entre les deux affections paraissent avoir une valeur telle qu'il nous sera encore plus difficile, pour ne pas dire impossible, d'adhérer à la notion que le Bériberi est une avitaminose.

Dans le « shoshin », on constate des altérations du fonctionnement du cœur et des lésions de cet organe qui n'ont jamais pu être reproduites dans

l'avitaminose expérimentale. Si, dans le Bériberi, la médullaire des surrénales est parfois hypertrophiée, dans l'avitaminose, l'hyperplasie touche constamment la corticale. Enfin, les modifications du sang et l'atrophie de divers organes ne se présentent pas dans le même sens.

Par ailleurs, il est une question très controversée, mais sur laquelle cependant il existe aujourd'hui de très nombreuses observations : c'est la question de la température du corps.

Chez les animaux d'expérience, un abaissement de la température a toujours été constaté. SHIMAZONO ne signale pas que les hommes soumis à la carence du facteur B aient manifesté une élévation de température. Il reconnaît qu'elle existe dans le « shoshin » ; dans les autres formes, il impute la fièvre à des complications.

Quoi qu'il en soit, il suffit que la fièvre existe dans le Bériberi pour confirmer que cette affection diffère notablement de l'avitaminose B, dans laquelle la température a toujours été au-dessous de la normale.

Puis, si l'on admet que le Bériberi est une avitaminose, comment expliquer la localisation des épidémies dans des espaces délimités, souvent réduits à une agglomération ou, même, à des parties de cette agglomération ?

Comment l'avitaminose pourrait-elle ne frapper que certains sujets, alors qu'ils vivent de la même vie, et s'alimentent d'une façon identique ?

Pourquoi le Béribéri apparaîtrait-il à certaines époques de l'année qui correspondent aux saisons chaudes et humides, alors que l'avitaminose se produit en tous temps ?

Enfin, nous avons relevé, dans la littérature, de nombreux faits qui ne peuvent s'expliquer que par la transmission du germe pathogène.

MANSON rapporte, en effet, le fait suivant :

Sur l'île quarantenaire Freycinet, en Nouvelle-Calédonie, 800 travailleurs provenant de l'Annam et du Tonkin furent débarqués. Peu de temps après, 28 d'entre eux moururent de Béribéri. L'île fut abandonnée ; 400 de ces immigrés furent cantonnés à Koutio-Koueta à 15 km. de Nouméa. Malgré ce changement de résidence, le Béribéri persista. Quarante hommes moururent ; puis, quelque temps après, 10 travailleurs qui habitaient une localité voisine avant l'arrivée de ce contingent d'Indochinois, moururent aussi de Béribéri, malgré qu'aucun cas de cette affection n'eût jamais été constaté auparavant dans cette région.

Autre fait :

En juillet 1900, 9 travailleurs venant des Comores furent débarqués dans l'île de Diégo-Garcia, où existent deux huileries. Parmi ces 9 travailleurs, 7 souffraient d'inflammation des yeux, de stomatite et d'œdème des pieds. Trois jours après leur arrivée, 2 d'entre eux furent admis à l'hôpital avec des symptômes de Béribéri. Puis, au cours des mois suivants, 3 tombèrent encore malades.

En mars 1901, huit mois après le débarquement des Comoriens, la maladie se déclara, *pour la première fois*, chez d'autres individus et le premier atteint fut un infirmier. Il y eut en tout 20 malades, parmi lesquels 9 décédèrent.

Enfin, nous citerons cette observation de TORIKATA rapportée par BAEZ.

Dans la ville d'Otta, située à proximité de la mer, 5 agents de police furent atteints de Bériberi. Ils furent évacués sur une station d'altitude, dans l'intérieur des terres, *où la maladie était totalement inconnue*.

Après quelques mois, le Bériberi éclata dans le voisinage de la station climatique et s'étendit au loin.

D'un autre côté, ne semble-t-il pas qu'il faille faire une différence entre l'avitaminose B et les troubles consécutifs à une alimentation comprenant exclusivement du riz poli ?

L'alimentation orizée agit comme une carence multiple. Le facteur B est absent, mais d'autres principes aussi. Quelle est, dans le déclenchement des troubles et l'instauration des lésions, la part imputable à l'absence de vitamine B et celle qui incombe à la carence des autres principes. N'avons-nous pas vu que des pigeons soumis à une nourriture composée exclusivement de riz poli, n'avaient pas de pepsine dans leur suc gastrique, tandis que, chez des rats, soumis à un régime carencé en facteur B seulement, ce suc gastrique était normal.

Le régime orizé n'est donc pas semblable au régime carencé en facteur B. Et, cependant, les auteurs ont étudié les symptômes et les lésions du Béri-béri expérimental en employant le premier chez les pigeons et le second chez les autres animaux.

La consommation du riz a une importance de premier ordre dans la question du Béri-béri, elle est nécessaire à l'éclosion de cette affection, du moins dans les pays où cette graminée est l'élément de base de l'alimentation.

Le riz fournit, en effet, une grande quantité d'hydrates de carbone qui constituent le milieu favorable au développement du germe. Son polissage, qui lui enlève les éléments contenus dans son enveloppe et dans son germe, permet la constitution, dans l'estomac, d'un milieu chimique adéquat à la vie et à la pullulation du germe infectieux. Tous les végétaux contenant des glucides et spoliés de certains éléments, sont susceptibles de réaliser un milieu idendique.

L'éclosion du Béri-béri au Brésil, dans des populations qui n'ont jamais consommé de riz, mais font usage de sagou, n'en est-il pas une preuve ?

Ce n'est donc pas telle espèce de riz plutôt que telle autre qui est responsable de favoriser de Béri-béri. Tous les riz, parce qu'ils sont constitués en grande partie d'amidon, sont susceptibles d'aider à l'éclosion de cette affection redoutable.

Ce point de vue a une importance qui dépasse le cadre de ce travail.

N'était-il pas venu à l'idée de partisans de l'avitaminose de fixer les espèces de riz qui provoquaient le Béribéri ? Nos riz d'Indochine n'étaient-ils pas particulièrement visés pour des raisons que nous n'avons pas la possibilité d'analyser ici ?

En tout cas, l'on peut s'imaginer les répercussions désastreuses que ces idées, adoptées par les institutions chargées d'élaborer les lois internationales de prohibition, auraient eues sur le commerce d'exportation de nos colonies indochinoises !

En résumé, par sa répartition géographique, par ses caractères endémique et épidémique, par ses symptômes et, en particulier, par la fièvre qu'il provoque, par la nature des lésions qu'il crée, par sa propagation de sujet à sujet, par ses oscillations périodiques, le Béribéri humain à tous les caractères d'une toxi-infection.

CONCLUSIONS

Si, au risque de paraître audacieux, peut-être même présomptueux à certains yeux, nous osons affirmer que le Béribéri est certainement une maladie infectieuse, nous avons au moins l'excuse d'exprimer avec sincérité une conviction que nous avons acquise au cours de l'étude que nous avons faite, et que nous affirmons avoir abordée et poursuivie sans aucune idée préconçue.

Les partisans de l'avitaminose ne nous ont pas donné les preuves susceptibles d'emporter notre conviction.

Peut-il en être autrement quand les auteurs, qui se sont efforcés de présenter la question, jugent ainsi qu'il suit les méthodes et les résultats des expériences.

Sur les méthodes expérimentales, RANDOIN et SIMONNET écrivent : « Nous pouvons ajouter, à part
« quelques heureuses exceptions, qu'il n'y a eu et il
« n'y a encore actuellement que peu ou point d'accord
« entre les chercheurs. »

.

« En effet, en constituant les régimes d'expé-
« riences, on cherchait essentiellement à obtenir une

« ration dépourvue de la vitamine à examiner, on ne
« se préoccupait guère des autres principes indis-
« pensables et de leurs proportions relatives. Cette
« négligence explique le nombre considérable de
« données contradictoires dont la littérature est
« encombrée. »

Quant aux résultats, ils les jugent ainsi :

« Les faits bien acquis n'ont, la plupart du temps,
« aucun lien entre eux, ils ne se rapportent souvent
« qu'à des questions de détail ou à des points secon-
« daires. »

Enfin, les partisans du Bériberi-avitaminose ne retiennent comme symptôme essentiel du Bériberi humain que la polynévrite, car elle est le seul signe net de l'avitaminose B. Encore, manque-t-il de netteté chez les animaux carencés, car « la symptomatologie des avitaminoses se ressent de l'imprécision des méthodes de recherches » (RANDOIN et SIMONNET).

Or, dans le Bériberi, la polynévrite n'est qu'une séquelle.

Enfin, on peut se demander si ces auteurs sont bien convaincus eux-mêmes.

« Il n'est pas douteux, écrivent-ils, que la consommation du riz glacé représente chez l'homme la cause essentielle du Bériberi...

« Mais il est certain que d'autres circonstances ont une *influence capitale*, les infections intestinales, par exemple, car le Bériberi se produit chez des sujets qui ne consomment pas de riz glacé

« et cette affection a été observée à une époque où, « *de toute certitude*, les procédés de décortication du « riz étaient suffisamment imparfaits pour laisser « subsister une portion importante du péricarpe. »

En revanche, nous trouvons dans les manifestations si diverses du Béribéri tous les caractères de la maladie infectieuse.

Cette maladie se révèle par poussées épidémiques dans un domaine géographique déterminé où elle se cantonne dans des districts délimités, régressant sous l'effet de mesures d'hygiène générale ou se propageant autour des foyers primitifs.

Elle est influencée par la température, le degré hygrométrique; elle est saisonnière. Elle présente, comme d'autres maladies infectieuses, des oscillations périodiques. Elle frappe les sujets qui présentent un terrain favorable; parmi eux, cependant, des sujets jeunes, vigoureux, bien nourris, sont atteints; le germe pathogène agit alors très certainement par sa virulence et par sa masse.

Sa contagion est certaine.

Mais, elle reconnaît, comme toute maladie, des causes favorisantes, parmi lesquelles une alimentation comprenant des hydrates de carbone en quantité massive et privée d'éléments spéciaux encore mal définis, occupe une place de premier plan.

La seule objection que les partisans du Béribéri-avitaminose font à la théorie toxi infectieuse est que le germe pathogène n'a pas été découvert.

Est-ce là une raison décisive ?

Nous avons noté au cours de ce travail que les partisans de l'avitaminose supposaient que l'absence de vitamine permettait l'élaboration d'un toxique agissant sur les nerfs périphériques. Ce toxique n'a jamais été déterminé et, cependant, ces auteurs estiment que la théorie toxique reste la seule vraisemblable.

Pourquoi ne pourrions-nous pas appliquer ce raisonnement à la théorie infectieuse ?

D'ailleurs, la question entre dans une voie nouvelle, puisque, tout récemment, Noël BERNARD a réussi à isoler un microbe, « *Bacillus asthenogenes* » qui, inoculé aux porcelets, reproduit, chez eux, avec des symptômes et des lésions superposables à ceux du Bériberi humain, une maladie expérimentale, remarquable par la fixité de ses caractères cliniques.

Sans pouvoir encore affirmer que ce micro-organisme est l'agent du Bériberi, on ne peut pas ne pas être frappé par les faits suivants :

Ce microbe a été isolé chez des hommes atteints de fièvres dont la cause est restée indéterminée à l'origine et qui, dans la suite, ont été reconnues imputables au Bériberi.

Dans deux cas de mort subite où il a été possible, ce qui est tout à fait exceptionnel, de recueillir le contenu stomacal d'individus atteints de Bériberi suraigu, le contenu de ces estomacs ingérés par des porcelets a reproduit une maladie identique à la

maladie expérimentale due à « *Bacillus asthenogenes* » et dans laquelle le germe a été retrouvé dans les viscères.

Ce microbe, chez l'animal, reproduit presque tous les symptômes et les lésions anatomiques du Béribéri.

La réaction de déviation du complément, avec « *Bacillus asthenogenes* » pris comme antigène, a donné sur 440 sérums dont 128 de béribériques et 312 normaux, 70 % de résultats positifs pour les béribériques et 10 % de résultats positifs pour les sujets en apparence sains (N. BERNARD).

La même réaction qui donnait 30,5 % de résultats positifs pour les béribériques au début à la période des œdèmes, a présenté 77 % de résultats positifs lorsque les paralysies se sont constituées. (PONS ET BORREL).

Quoi qu'il en soit, le problème de l'étiologie du Béribéri qui, depuis 1911, paraissait résolu par la théorie de l'avitaminose se trouve replacé par les travaux de laboratoire les plus récents sur le terrain de la toxi-infection à laquelle le rattachent si étroitement les observations cliniques, anatomo-pathologiques et épidémiologiques.

Vu : le Président de la thèse,
L. TANON.

Vu : le Doyen,
ROGER.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

Acton (H.-W.) et Chepra (R.-N.). — Le problème de l'œdème épidémique et du Béribéri (Indian medical gazette, in Bull. de l'Off. intern. d'Hyg. publ., t. XVII, n° 12, p. 1405, 1925).

Babiet (J.) et Guillerm (J.). — Les troubles du métabolisme de l'azote et du chlore dans le Béribéri sec (Bull. de la Soc. de Patho. exot., p. 735, 1925).

— Les troubles du métabolisme de l'azote et du chlore dans le Béribéri humide (Bull. de la Soc. de Patho. exot., p. 739, 1925).

Babiet (J.), Guillerm (J.) et Leteux. — L'excrétion urique et l'uricémie chez l'Annamite normal et béribérique (Bull. de la Soc. médico-chir. d'Indochine, p. 467, 1925).

— Métabolisme des hydrates de carbone et cholestérinémie chez les béribériques de Cochinchine (Bull. de la Soc. médico-chir. d'Indochine, 1925).

— Créatine et ammoniaque urinaire chez l'Annamite normal et béribérique (Bull. de la Soc. médico-chir. d'Indochine, 1925).

Babiet (J.), Guérin, Lalung-Bonnaire et Pons (R.). — Etude radioscopique du cœur dans le Béribéri (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XX, p. 131, 1926).

Bernard (P. Noël). — Sur une fièvre de cause inconnue observée en Cochinchine (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XIII, n° 2, p. 104, 1920).

- Sur un microbe pathogène isolé au cours d'une fièvre de cause inconnue en Cochinchine (An. de l'Inst. Pasteur, t. XXXV, p. 450, 1921).
- Sur l'action pathogène de *Bacillus asthenogenes*, isolé d'une fièvre de cause inconnue observée en Cochinchine (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XV, n° 7, p. 577, 1922).
- Recherches sur le Bériberi (Rev. d'Hyg., n° 5, p. 429, 1924).
- Diagnostic bactériologique de *Bacillus asthenogenes*
- (Comp. rend. des séanc. de la Soc. de Biol., t. XCI, p. 1197, 1924).
- Action pathogène de *Bacillus asthenogenes* (Comp. rend. des séanc. de la Soc. de Biol., t. XCI, p. 1245, 1924).
- Avitaminose et infection dans la maladie expérimentale du porcelet, due à *Bacillus asthenogenes* (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XVIII, n° 1, p. 65, 1925).
- Toxine de *Bacillus asthenogenes* (Comp. rend. des séanc. de la Soc. de Biol., t. XCI, p. 1199, 1924).
- Action du riz dans la production du Bériberi expérimental et action antibériberique du son (An. des Inst. Pasteur d'Indochine, n° 1, 1925).
- Réaction de déviation du complément dans le Bériberi humain (Comp. rend. des séanc. de la Soc. de Biol., 1925).

Bernard (P. Noël) et Bablet (J.). — Lésions histologiques des organes dans le Bériberi humain (Comp. rend. des séanc. de la Soc. de Biol., T. XCII, p. 600, 1925).

- Lésions histologiques des organes dans le Bériberi infectieux expérimental dû à *Bacillus asthenogenes* (Comp. rend. des séanc. de la Soc. de Biol., T. XCII, p. 668, 1925).

- Le cœur dans le Bérubéri (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XX, n° 2, p. 128, 1927).

Bernard (P. Noël) et Guillermin (J.). — Action de *Bacillus asthenogenes* sur les aliments (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XVI, n° 10, p. 743, 1923).

- Action de *Bacillus asthenogenes* sur les corps phosphorés organiques (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XVII, n° 2, p. 153, 1924).

- Fermentation du contenu stomacal dans le Bérubéri humain et dans la maladie expérimentale due à *Bacillus asthenogenes* chez le porcelet (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XVII, n° 5, p. 382, 1924).

Bernard (P. Noël) et Lambert (A.). — Rapport sur le Bérubéri (Cong. de Méd. trop. d'Extrême-Orient. Tokio, 1925).

Bernard (P. Noël), Bablet (J.) et Guillermin (J.). — Le rein et les fonctions rénales dans le Bérubéri (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XX, n° 1, p. 39, 1927).

Bernard (P. Noël), Pons (R.) et Lalung-Bonnaire. — Les œdèmes dans le Bérubéri (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XX, n° 1, p. 30, 1927).

Bréaudat (L.). — Origine alimentaire et traitement du Bérubéri (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. III, p. 13, 65, 123, 317, 1910, t. IV, p. 61, 498, 1911).

- Sur l'éclosion du Bérubéri épidémique (Comp. rend. des trav. du III^e Cong. de l'Assoc. de Méd. trop., p. 346, 1913).

- Métabolisme du phosphore et Bérubéri (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XVII, n° 2, p. 153, 1924).

Bréaudat (L.) et Denier. — Du son de paddy dans le traitement préventif et curatif du Bérubéri (An. de l'Inst. Pasteur, t. XXV, p. 167, 1911 et Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. III, p. 624, 1910).

- Bréaudat (L.)* et *Lalung-Bonnaire*. — Bériberi (Comp. rend. des trav. du III^e Congr. de l'Assoc. de Méd. trop. d'Extrême-Orient, p. 331, 1913).
- Mécanisme de l'action nocive du riz décortiqué et de l'action protectrice due à diverses substances (III^e Congrès de Méd. trop. Saïgon, nov. 1913).
- Castellani (A.)*. — Manual of tropical Medicine, p. 109. Baillière, Tindall-London, 1919).
- Clair (F.)*. — Article Bériberi (La Médecine à bord. Vigot. Paris, 1910).
- Corre*. — Traité clinique des maladies des pays chauds. Paris, 1887.
- Coste*. — Étiologie du Bériberi (Presse médicale, n^o 71, p. 1077, 1927).
- Dopter*. — Articles Bériberi (Maladies infectieuses, p. 540 à 547. Traité de pathologie interne. Baillière. Paris, 1924).
- Fraga*. — Sur l'étiologie du Bériberi (Brazil médico, 1922, in Bull. de l'Off. intern. d'Hyg. publ., t. XVI, n^o 9, p. 1142, 1924).
- Grimm (F.)*. — Über der Beriberi (Klinische Beobachtungen. Berlin, 1897).
- Hébrard*. — Article Bériberi (fasc. V. Traité de pathologie exotique de Grall et Clarac. Paris, 1911).
- Hofmeister (E.)*. — Le Bériberi des rats (Klinische Wochen., p. 522, 1922 in Bull. de l'Off. intern. d'Hyg. publ., t. XIV, n^o 8, p. 976, 1922).
- Jeanselme (E.)*. — Le Bériberi (Encyclopédie Léauté, Masson, Gautier, Villars. Paris, 1907).
- Joyeux (C.)*. — Article Bériberi (Précis de médecine Coloniale. Masson. Paris, 1927).
- Lecoq (R.)*. — Les maladies par carence. Vigot. Paris, 1922.
- Le Dantec (A.)*. — Précis de pathologie exotique. Doin. Paris,

2^e éd., t. II, 1905; 3^e éd., t. II, 1911, 4^e éd., 1924, 5^e éd., t. II, 1929.

Manson (P.). — Les maladies des pays chauds, 2^e éd. Londres.
Montes. — L'agent pathogène du Bérubéri, (Los progressos de la Clinica, t. XXXIV, 1926, in Presse médicale, n° 102, 1927).

Morin (H. G. S.). — Syphilis nerveuse et Bérubéri en Cochinchine (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XX, p. 116 1927).

Morin (H.G.S.), *Advier (M.)* et *Marinot*. — Note préliminaire sur les polynévrites observées à l'hôpital indigène de Cholon, janv. août 1926 (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XX, p. 33, 1927).

Mouriquand (G.). — Article Bérubéri (Traité de Pathologie médicale de Sergent, Ribadeau-Dumas et Babonneix, t. XXII. Maloine, Paris, 1922).

Nagayo. — Bérubéri, a rice neuritis (Journ. of Americ. medic. Assoc., t. LXXXI, 1923).

Normet (L.). — Epidémie de Bérubéri dans un bataillon malgache à Grandville (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XVII, n° 10, p. 896, 1924).

— La bouffissure d'Annam (Congr. de la Soc. de Méd. trop. intern. de Calcutta, 1927).

Ogata, *Kawakita*, *Kagoshima*, *Suzuki* et *Oka*. — Sur la question de l'identité du Bérubéri et de la maladie du riz décortiqué (Japan medic. World., p. 106, in Bull. de l'Off. intern. d'Hyg. publ., t. XVII, n° 3, p. 308, 1925).

Ohmori. — Etudes sur la cause et le traitement du Bérubéri au Japon (The Japan medic. World in Bull. de l'Off. intern. d'Hyg. publ., t. XVI, n° 8, p. 1038, 1924).

Philibert. — Manuel de bactériologie médicale (Masson. Paris, 1928).

Püres et *Vaillard*. — Maladies des nerfs périphériques et du

sympathique (Nouveau traité de Médecine, p. 532 à 553.
Baillière, Paris, 1924).

Pons (R.) et Borrel. — Recherches sur l'étiologie du Bériberi au cours d'une épidémie survenue sur une plantation en Cochinchine (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XIX, n° 7, p. 622, 1927).

Pons (R.) et Lalung-Bonnaire. — Circulation et respiration dans le Bériberi (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. XX, n° 2, p. 132, 1927).

Randoin (L.) et Simonnet (H.). — La question des vitamines (Données et inconnues du problème alimentaire, t. IX, p. 3, 211, 256, 289, 370. Les presses universitaires de France. Paris, 1927).

Scala. — Sur l'étiologie du Bériberi (An. d'Ig., 34^e année, n° 3, p. 184, 1924, in Bull. de l'Off. intern. d'Hyg. publ., t. XVI, n° 6, p. 806, 1924).

Schaumann (H.). — Le Bériberi, maladie de la nutrition (Bull. de la Soc. de Patho. exot., t. V, 1912).

Scheube (B.). — Bériberi, 1903.

Shimazono (I.). — Bériberi (Enzyklopoedie der Klinischen medicin. Verlag von J. Springer. Berlin, 1927).

Shimoda. — Experimentelle untersuchungen über die Beziehungen der Avitaminose bei Hunder u. Vögeln zum menschlichen Beriberi (Zeitschr. f. d. ges. exper. med., t. XL, 1924).

Vedder (E.). — The Beriberi (John Bale and Danielsson-London, 1913).

Wolff (J.-W.). — Le Bériberi dans l'Armée des Indes néerlandaises (Nederl. Tijds. voor. Geneesk. in Bull. de l'Off. d'Hyg. publ., t. XVI, n° 2, p. 218, 1924).

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
CHAPITRE PREMIER. — Définitions.....	11
CHAPITRE II. — Aspect clinique du Bériberi.....	18
CHAPITRE III. — Les différentes étiologies du Bériberi avant 1911	26
CHAPITRE IV. — Etiologie et pathogénie du Bériberi ma- ladie par carence du facteur B (Avitaminose B)....	35
CHAPITRE V. — Etiologie et pathogénie du Bériberi, ma- ladie toxi-infectieuse due à <i>Bacillus asthenogenes</i> (Maladie expérimentale du porcelet).....	58
CHAPITRE VI. — Comparaison anatomo-pathologique de l'avitaminose B et de la maladie expérimentale du porcelet avec le Bériberi humain.....	75
CHAPITRE VII. — Confrontation de l'avitaminose B et de la toxi-infection, dans l'explication des faits épidé- miologiques.....	83
CONCLUSIONS.....	101
BIBLIOGRAPHIE	106

